

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Stellenwert der Magnetresonanztomographie in der
Differenzierung demyelinisierender Erkrankungen im Kindes-
und Jugendalter

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Almuth Willière geborene Schenkel

aus Bückeburg

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Zusammenfassung	1
1.1. Abstract	2
2. Einleitung	4
2.1. Multiple Sklerose	4
2.1.1. Erstbeschreibung.....	4
2.1.2. Pathogenese.....	5
2.1.3. Epidemiologie.....	7
2.1.4. Symptome und Verlauf.....	8
2.1.5. Diagnostik.....	11
2.1.5.1. Liquor cerebrospinalis.....	11
2.1.5.2. Evozierte Potentiale.....	12
2.1.5.3. Magnetresonanztomographie.....	12
2.1.5.3.1. Sequenzen.....	13
2.1.5.3.2. Kontrastmittel.....	14
2.1.5.3.3. Magnetresonanztomographie in der Multiple Sklerose-Diagnostik.....	14
2.1.6 Diagnosestellung.....	16
2.2. Demyelinisierende Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter	18
2.2.1. Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter.....	19
2.2.2. Klinisch isoliertes Syndrom.....	20
2.2.3. Akute disseminierte Enzephalomyelitis.....	21
2.2.3.1. Pathogenese der akuten disseminierten Enzephalomyelitis.....	23
2.2.4. Neuromyelitis optica.....	24
2.3. Fragestellung	25
2.3.1. Hauptfragestellung.....	25
2.3.2. Sekundärfragestellungen.....	25
3. Methodik	26
3.1. Auswahl der Patienten	26
3.2. Diagnosestellung	26

3.3. Symptome der Patienten	28
3.3.1. Enzephalopathie	28
3.3.2. Zerebelläre Dysfunktion	28
3.3.3. Hirnstammsymptome	29
3.3.4. Pyramidenbahnzeichen	29
3.3.5. Weitere klinische Symptome	30
3.3.6. Erfassung der klinischen Symptome	30
3.3.7. Liquorbefunde	30
3.4. Magnetresonanztomographie	31
3.4.1. Bildanalyse	31
3.5. Statistische Auswertung	35
3.5.1. Hauptfragestellung	35
3.5.1.1. Auswertung nach Callen et al.	35
3.5.1.2. Auswertung nach Absoud et al.	36
3.5.2. Sekundärfragestellungen	36
3.5.2.1. Läsionsgröße	36
3.5.2.2. Läsionsgrößen an den unterschiedlichen Lokalisationen	37
3.5.2.3. Kontrastmittelaufnahme und <i>black holes</i>	37
3.5.2.4. Liquor cerebrospinalis	38
3.5.2.5. Klinische Symptome	38
3.5.2.6. Vergleich der vier Gruppen bezüglich der Hauptfragestellung	38
3.5.3. Signifikanz	38
3.5.4. Kontrollgruppe	39
4. Ergebnisse	40
4.1. Allgemeine Beschreibung der Kohorten	40
4.1.1. Patientenkohorte	40
4.1.2. Kontrollkohorte	41
4.2. Lokalisationsverteilung und Läsionsanzahl	41
4.3. Größenverteilung	44
4.4. Kombination aus Lokalisation und Größe der Läsionen	45
4.5. Kontrastmittelaufnahme und <i>black holes</i>	46
4.6. Klinische Symptome	47
4.7. Untersuchung des Liquor cerebrospinalis	48

4.8. Vergleich der vier Gruppen	48
4.9. Vergleich der beiden Krankheitsgruppen mit ihrer jeweiligen Kontrollgruppe	52
5. Diskussion	54
6. Literaturverzeichnis	68
7. Anhang	77
7.1 Abbildungsverzeichnis	77
7.2. Tabellenverzeichnis	77
8. Eidesstattliche Versicherung	79
9. Lebenslauf	80
10. Danksagung.....	82

Abkürzungsverzeichnis

ADEM	akute disseminierte Enzephalomyelitis
BHS	Bluthirnschrank
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CIS	<i>clinical isolated syndrom</i>
CSF	<i>cerebrospinal fluid</i>
EAE	<i>experimental autoimmune encephalomyelitis</i>
ED	Enzephalitis disseminata
FLAIR	<i>fluid attenuated inversion recovery</i>
FOV	<i>field of view</i>
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IPMSSG	<i>International Pediatric MS Study Group</i>
KM	Kontrastmittel
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MRZ-Reaktion	Masern-Röteln-Zoster-Reaktion
MS	Multiple Sklerose
NMO	Neuromyelitis optica
OKB	oligoklonale Banden
PNS	peripheres Nervensystem
ST	<i>slice thickness</i>
TE	Echozeit
TH	T-Helferzellen
TR	Repetitionzeit
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose (MS) ist in der Bevölkerung als eine Erkrankung bekannt, die im jungen Erwachsenenalter auftritt. Doch auch im Kindes- und Jugendalter können demyelinisierende Erkrankungen vorkommen. Wie auch bei den Erwachsenen werden bei den Kindern zur Diagnosestellung die revidierten McDonald-Kriterien angewandt, wobei nicht selten die Diagnose MS erst im Verlauf der Erkrankung diagnostiziert werden kann. Erschwert wird die Diagnosefindung einer MS durch die Tatsache, dass weitere demyelinisierende Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter auftreten können, die ähnliche klinische Symptome, demyelinisierende Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT) oder MS-typische pathologische Liquorbefunde, aufweisen können. Ziel der Arbeit ist die retrospektive Analyse des primären MRT-Erscheinungsbildes, der Symptome und Liquorbefunde der akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM)-, klinisch isoliertes Syndrom (CIS)- und MS-Patienten, um initiale Kriterien zur Differenzierung der unterschiedlichen demyelinisierenden Erkrankungen im Kindesalter zu erarbeiten.

Die Altersspanne der Patienten bei der Rekrutierung lag zwischen null und einschließlich 18 Jahren. Die Patienten wurden zunächst anhand des initialen klinischen Erscheinungsbildes basierend auf den Kriterien der Arbeit von Krupp et al. (2013) in drei Gruppen eingeteilt - die CIS-, MS- und die ADEM-Kohorte. Danach wurden unabhängig von der Diagnose die initialen MRT-Bilder hinsichtlich Lokalisation, Anzahl und Größe der Läsionen ausgewertet. Dabei wurde der maximale Durchmesser der Läsionen in der axialen Ebene erfasst und einer Lokalisation zugeordnet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 21. Metrische Variablen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests, nominale Variablen mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Zudem wurde eine Kontrollkohorte erfasst.

Das Hauptergebnis zeigt, dass die ADEM-Patienten im Vergleich zu den CIS-Patienten mehr Läsionen im Cortex und CIS-Patienten mehr Läsionen im Corpus callosum aufweisen. Darüberhinaus zeigte sich unter anderem, dass CIS-Patienten initial signifikant häufiger kleine (<1cm) Läsionen aufweisen als ADEM-Patienten. ADEM-Patienten hingegen haben initial eher große (>2cm) Läsionen als CIS-Patienten.

Abschließend lässt sich sagen, dass eine Differenzierung zwischen einem CIS und einer ADEM mit Hilfe der MRT-Bilder alleine sehr schwierig ist. Es zeigen sich zwar

Signifikanzen, die jedoch nur als eine Tendenz angesehen werden können. Auch nach dieser Studie bleibt die Problematik bestehen, eine ADEM und eine MS auch in der Zusammenschau der klinischen Symptome und der MRT zuverlässig voneinander zu unterscheiden. Studien mit einer größeren Fallzahl können möglicherweise weitere Einblicke gewähren oder neue MRT-Sequenzen und die Berechnung der Volumina der Läsionen zu einer weiteren Charakterisierung der Erkrankungen beitragen.

1.1. Abstract

Multiple sclerosis is commonly known as a disease that occurs in young adulthood. But even in childhood and adolescence demyelinating diseases can occur. The revised McDonald criteria are applied in children as with the adults for diagnosis though it is not unusual that the diagnose can be ensured only in the course. The diagnosis of MS is complicated by the fact that other demyelinating diseases may occur in childhood and adolescence, which may have similar clinical signs, demyelinating lesions on MRI or MS-typical pathological cerebrospinal fluid (CSF) findings. The aim of the work is the retrospective analysis of primary MRI appearance, the symptoms and CSF findings of ADEM-, CIS- and MS-patients to develop initial criteria for differentiating the various demyelinating childhood diseases.

The age of the patients was between zero and eighteen. Initially the patients were divided into three groups - the CIS-, the MS- and the ADEM-cohorts. The division followed the criteria of the work of Krupp et al. (2013) based on the initial clinical presentation. Thereafter, the initial MRI images were evaluated in terms of localization, number and size of lesions regardless of the diagnosis. Here, the maximum diameter was detected in the axial plane and allocated to a localization. The statistical analysis was performed by SPSS 21. Metric variables were analyzed using the Mann-Whitney-U-test, nominal variables using the Fisher's exact test. In addition, a control cohort was measured.

With respect to the main result, it is found that the ADEM-patients have more lesions in the cortex compared to the CIS-patients, whilst the CIS-patients have more lesions in the corpus callosum. Furthermore the results showed that the CIS-patients initially have significantly more small lesions than the ADEM-patients. Conversely, the ADEM-patients are more likely to have large lesions than the CIS-patients.

Finally we can say that differentiation between a CIS and an ADEM after the first clinical

event is very difficult in terms of the MRI. There are significant differences between the two but they can only be viewed as a tendency. Following this study, the problem remains to diagnose ADEM and MS in the primary diagnostics. Possibly studies with a larger sample size can show differences. Additionally, new MRI sequences and the calculation of the volumes of the lesions can contribute to a further characterization of the disease on the lesions.

2. Einleitung

2.1. Multiple Sklerose

2.1.1. Erstbeschreibung

Die Erstbeschreibung der Multiplen Sklerose (MS) erfolgte vermutlich bereits im vierzehnten Jahrhundert mit der Erzählung der Leidensgeschichte von Lidwina von Schiedam (1380-1433), eines fünfzehnjährigen Mädchens. Es ist in der Literatur überliefert, dass dieses unter einer schubförmigen Erkrankung mit einseitigem Sehverlust, Paresen und Sensibilitätsstörungen litt, was aus heutiger Sicht als erster Fall der MS gedeutet wird [1]. Die ersten beschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderungen des zentralen Nervensystems (ZNS), die einer MS zugeordnet werden können, gehen auf Carswell (1793-1857) und Curveilhier (1791-1873) aus dem neunzehnten Jahrhundert zurück. Beide beschrieben ungefähr zeitgleich multiple Läsionen bei obduzierten Patienten, die sich als rötlich-graue Inselchen und graue Degenerationen des Rückenmarks darstellten und ebenso im Kleinhirn wie im Hirnstamm zu finden waren [2]. Vor allem Curveilhier machte auf die harte Konsistenz der Flecken aufmerksam. 1863 beschrieb Eduard von Rindfleisch erstmalig chronisch entzündliche Veränderungen im ZNS. Er machte darauf aufmerksam, dass in der Mitte jeder Läsion ein Blutgefäß zu finden ist, das sich im Zustand einer chronischen Entzündung befand. Daraus folgerte er, dass diese Entzündung einen Abbau des schützenden Myelins der Nervenfasern verursacht [3]. Der Durchbruch in der Erforschung der MS wurde durch den Pariser Neurologen Charcot eingeleitet [4]. Ihm gelang es als erster, einen Zusammenhang zwischen den pathologischen Befunden und den klinischen Symptomen herzustellen. Er hat diese bis dahin nur als Symptome wahrgenommenen Erscheinungen als gemeinsame Anzeichen eines Krankheitsbildes aufgefasst. Im Jahr 1868 veröffentlichte er eine umfassende klinisch-pathologische Beschreibung der MS. Zu den klinisch definierenden Symptomen der MS zählte er den Nystagmus (Augenzittern), die Diplopie (Doppelbilder), die Ataxie (Koordination- und Gleichgewichtsstörungen) und die Dysarthrie (undeutliches Sprechen). Diese Symptome führte er auf Läsionen im zentralen Nervensystem (ZNS), die er als *sclerotic plaques* beschrieb, zurück [5].

2.1.2. Pathogenese

Heute ist bekannt, dass es sich bei der MS um eine chronische Erkrankung des ZNS handelt, die durch multifokale, entzündliche Prozesse, Demyelinisierung, Axonschäden und -verlust charakterisiert ist [6, 7].

Die Nervenfasern sind von den Markscheiden umgeben, die entscheidend für die Erregungsweiterleitung am Axon ist. Der Hauptbestandteil dieser Scheide ist das aus Lipiden und Proteinen bestehende Myelin, welches im ZNS von den Oligodendrozyten und im peripheren Nervensystem (PNS) von den Schwannzellen gebildet wird. Die MS ist geprägt von der Zerstörung der Markscheiden der Nervenfasern, der Demyelinisierung [4]. Die Folge der Demyelinisierung ist eine gestörte Erregungsausbreitung. Statt einer saltatorischen Erregungsweiterleitung durch die Myelinscheiden kommt es nun zu einer verlangsamten kontinuierlichen Erregungsausbreitung. Die Zerstörung des Myelins wird auf unterschiedliche Ursachen zurückgeführt. Bei der MS wird vermutet, dass eine autoimmunologische Reaktion zum Untergang des Myelins führt [8]. Die Ätiologie der MS ist jedoch bis heute nicht bis in letzte Detail geklärt.

Wesentlich für die Erforschung der MS sind bis heute Tiermodelle wie die *experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)* vor allem bei Mäusen und Ratten, die Erkenntnisse der zellulären Vorgänge bei der Entstehung und dem Voranschreiten der MS erbracht haben. Nach heutigem Stand geht man davon aus, dass es sich bei der MS um eine T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktion handelt, die mit der Aktivierung von T-Lymphozyten ausserhalb des ZNS beginnt [8]. Wie diese initiale Aktivierung der auch bei gesunden Menschen vorhandenen Zellen eintritt, ist bis heute noch ungeklärt. Als möglicher Mechanismus wird unter anderem eine Kreuzreaktivität mit viralen oder bakteriellen Proteinen (*molekular mimicry*) sowie einer Präsenz von Myelinantigenen in den zervikalen Lymphknoten postuliert [9, 10]. Die anschließende Transmigration ins ZNS der myelinreaktiven T-Zellen erfolgt über die Bluthirnschranke (BHS), die aus Gefäßendothelzellen, Basalmembran und Fortsätzen der Astrozyten gebildet wird und eine Barriere zwischen dem ZNS und dem peripheren Blutkreislauf darstellt. Die Einwanderung der T-Lymphozyten wird durch eine Hochregulation von endothelialen Adhäsionsmolekülen wie z.B. intrazellulären Adhäsionsmolekülen 1 und Gefäßzelladhäsionsmolekülen 1 sowie weiteren Oberflächenmolekülen gefördert. Die

Migration über die BHS hinweg und innerhalb des Gewebes des ZNS wird darüber hinaus von Enzymen der Familie der Matrix Metalloproteinasen unterstützt [11, 12].

Die im ZNS angelangten T-Lymphozyten werden ein weiteres Mal aktiviert und produzieren dann Entzündungsmediatoren. Die Lymphozyten können lösliche Antigene nicht selber erkennen und sind deshalb auf antigenpräsentierende Zellen angewiesen. Zu diesen gehören Mikroglia, Astrozyten, Makrophagen und dendritische Zellen, die durch Phagozytose und Fragmentation von Antigenen die Fragmente auf der Zelloberfläche mit dem *major histocompatibility complex* (MHC) präsentieren [13, 14]. Die *cluster of differentiation* (CD) 4+-T-Lymphozyten erkennen dabei Antigene mit Hilfe des präsentierten MHC-2-Komplex, CD8+-T-Lymphozyten mit Hilfe der MHC-1-Komplex. Nach der Antigenerkennung werden die T-Zellen reaktiviert und differenzieren sich zu T-Helferzellen (TH)-1 mit einer verstärkten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin (IL)-2, Tumornekrosefaktor alpha und Interferon gamma. Die Zytokine wiederum aktivieren Makrophagen, die eine entscheidende Rolle bei der Demyelinisierung der Axone und Schädigung der Oligodendrozyten spielen. Durch die Demyelinisierung und das entzündliche Milieu treten axonale Transportstörungen sowie auch Axonverluste auf. Zudem werden noch weitere Faktoren, die zu einer Demyelinisierung der Axone führen, vermutet wie z.B. das Binden von autoantigenen Antikörpern an die Myelinscheide und eine Komplement-vermittelte Demyelinisierung [15]. Diese Prozesse zeigen sich im Akutstadium der Krankheit. Bei Ausbruch der Erkrankung kommt es nach dem initialen Schub häufig zunächst zu einer Remission. Im Tiermodell wird während der Remission ein Milieuwechsel beobachtet, in dem die TH-2 Zellen nun über die TH-1 Zellen dominieren und vermehrt antiinflammatorische Zytokine wie IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13 produziert werden [16].

Neben den T-Lymphozyten spielen auch autoreaktive B-Lymphozyten bei der MS eine wichtige Rolle. Die Hauptfunktion der B-Lymphozyten ist die Produktion von Antikörpern. Bei vielen MS-Patienten sind die im Liquor cerebrospinalis freigesetzten Antikörper, sogenannte oligoklonale Banden (OKB), vorhanden. In aktiven sowie alten ZNS-Läsionen können B-Lymphozyten nachgewiesen werden. Diese Erkenntnis ermöglicht neue Behandlungsansätze wie z.B. die Therapie mit monoklonalen Antikörpern, die zur funktionellen Inaktivierung von Zielmolekülen und ihren nachgeschalteten zellulären Prozessen eingesetzt werden, oder die Plasmapherese der Antikörper [17].

Histopathologisch ist die Myelindestruktion der aktiven Läsionen heterogen, die sich in vier unterschiedliche Muster klassifizieren lässt. Die Myelindestruktion kann im Rahmen einer Makrophagen- und T-Zell-vermittelten Entmarkung beobachtet werden. Zusätzlich können Immunglobuline und aktivierte Komplementkomponenten an den Orten des Myelinuntergangs gefunden werden. Die Myelindestruktion kann ebenso durch einen selektiven Verlust von Myelin-assoziiertem Glykoprotein, eine Reduktion der Oligodendrozytendichte durch Apoptose und minimale Remyelinisierung der Oligodendrozyten gekennzeichnet sein. Ein weiteres Myelindestruktionsmuster zeigt einen nicht apoptalen Untergang von Oligodendrozyten in der benachbarten normal erscheinenden weissen Substanz [18]. Aktive Demyelinisierungsherde lassen sich histologisch von inaktiven Demyelinisierungsherden unterscheiden. In aktiven Demyelinisierungsherden können eine hohe Anzahl an aktivierten Makrophagen mit Myelinabbauprodukten nachgewiesen werden. Hingegen sind die inaktiven demyelinisierten Läsionen gekennzeichnet durch wenig Makrophagen, mit leeren oder *Periodic acid-Schiff* positiven Abbauprodukten gefüllte Vakuolen [19].

2.1.3. Epidemiologie

Die Manifestation einer MS beruht neben genetischen Faktoren auf dem Einfluss von Umweltfaktoren. Die genetische Komponente konnte anhand von Zwillingsstudien bestätigt werden [20]. Die MS kann jedoch nicht als eine klassische Erbkrankheit, bei der eine bestimmte Genmutation für das Entstehen der Krankheit verantwortlich ist, angesehen werden. Die Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen beträgt zwischen 25 und 30 %, wohingegen die dizygoten Zwillinge nur eine Rate von 3 - 4% aufweisen, die in dieser Höhe auch bei Nicht-Zwillingsgeschwistern zu verzeichnen ist. Bei ca. 20% der Erkrankten ist mindestens ein weiteres Mitglied der Familie von der Erkrankung betroffen [20-22].

Die genaue Anzahl an MS erkrankten Patienten in Deutschland ist nicht bekannt. Bisherige Schätzungen gehen von 120.000 bis 140.000 MS-Erkrankten in Deutschland aus. Zudem hatte das Bundesversicherungsamt 2010 auf Grundlage von pseudonymisierten Versicherungsstammdaten der gesetzlichen Krankenkasse neue Zahlen ermittelt, die zeigen, dass geschätzt bis zu 200.000 Erkrankte in Deutschland leben [23].

Die Anzahl der Erkrankten unterscheidet sich in den geographischen Regionen: Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland weisen ein hohes Erkrankungsrisiko, Länder in der Nähe des Äquators ein niedrigeres Erkrankungsrisiko auf. So kann die Erkrankungshäufigkeit der MS entsprechend eines Gefälles vom Pol zum Äquator betrachtet werden. Je weiter man sich vom Äquator entfernt, desto größer ist das Risiko, an einer MS zu erkranken. Auch innerhalb der einzelnen geographischen Regionen kann ein Nord-Süd-Gefälle bezüglich der MS-Manifestation beobachtet werden [24].

Migrationsstudien lassen zudem vermuten, dass auch Umwelteinflüsse eine Rolle in der Entwicklung der MS spielen. Die Migration aus einer Region mit einem hohen Risiko in ein Niedrig-Risikogebiet hat keinen Einfluss auf das individuelle hohe Risiko, an MS zu erkranken, sofern die Migration nach dem 16. Lebensjahr erfolgt [24, 25]. Welche Umweltfaktoren genau einen Einfluss auf die Entwicklung einer MS haben, ist bis heute unbekannt. Als eine mögliche Ursache wird eine Infektion vermutet. Verschiedene Studien sehen als möglichen Auslöser das Epstein-Barr-Virus an [26]. Des Weiteren ist ein Unterschied bei der Häufigkeit der MS bezüglich des Geschlechts zu beobachten. Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Manifestation einer MS multifaktoriell bedingt ist, bei der sowohl derzeit noch unbekannte Umwelteinflüsse als auch eine genetische Prädisposition zu einer T-Zell-vermittelten Autoimmunreaktion führen.

2.1.4. Symptome und Verlauf

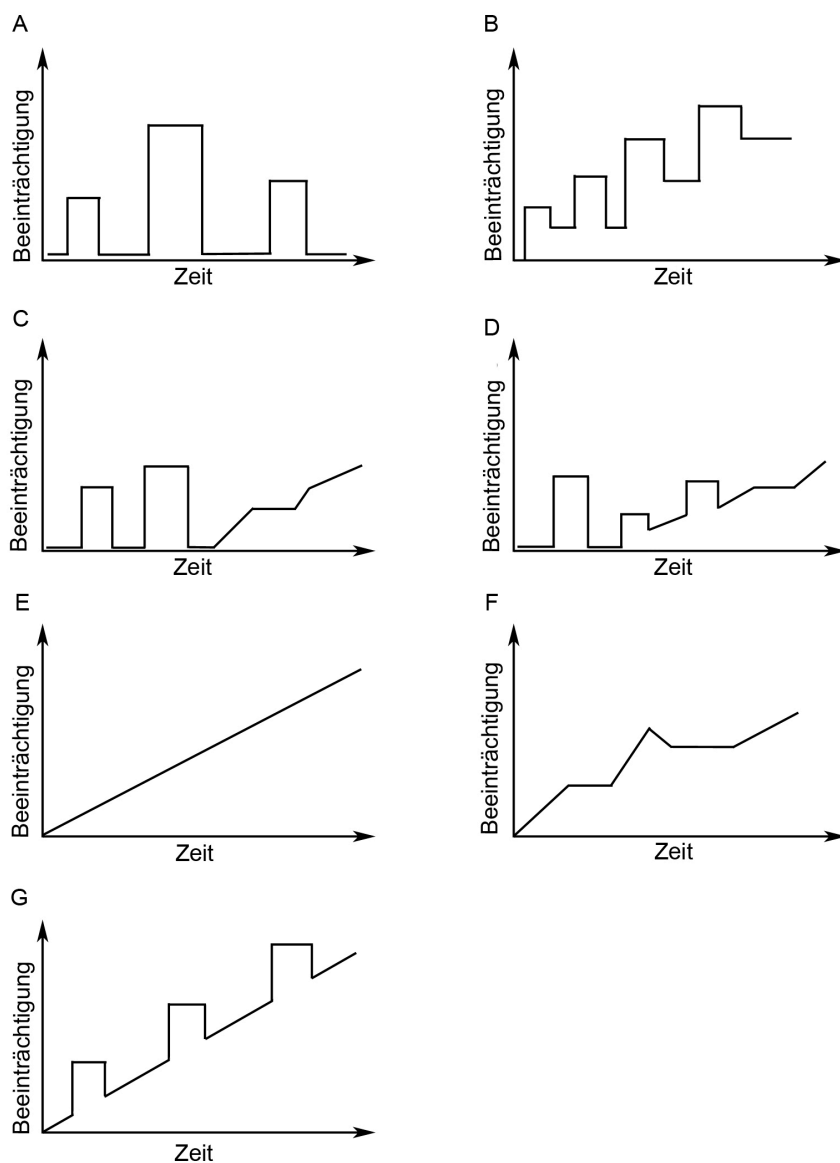
Die MS, auch als Enzephalitis disseminata (ED) bezeichnet, weist hinsichtlich der Symptome und des Krankheitsverlaufs eine große Variabilität auf. In ungefähr einem Drittel der Fälle stellt das Auftreten einer Neuritis nervi optici den Beginn einer MS dar [27]. Diese führt zu Sehstörungen, welche unter anderem durch eine Visusminderung, Zentralskotome und Farbentsättigung charakterisiert sein können. Darüber hinaus können die Patienten auch von Augenschmerzen betroffen sein. Weitere Symptome der MS können Folge eines Ausfalls von Hirnnervenfunktionen sein, die zum Beispiel zu Schluck- und Sprechstörungen führen können. Zudem kann es zu Störungen der Bewegungskoordination, Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Spastiken, Paresen,

Blasen- und Mastdarmstörungen sowie sexueller Dysfunktion kommen. Besonders in einem fortgeschrittenem Stadium der MS klagen die Patienten zusätzlich zu den vorher bereits erwähnten Symptomen über eine gesteigerte physische und psychische Ermüdbarkeit (*Fatigue*). Zudem können die Patienten auch unter einer Depression und einer Affektlabilität leiden [28].

Die MS kann in unterschiedlichen Verlaufsformen auftreten, die durch das Auftreten der beschriebenen Symptome geprägt sind. Am Beginn der MS treten die Symptome meist in Schüben auf [29]. Ein Schub ist definiert als eine Reaktivierung einer bereits zuvor aufgetretenen oder einer neuen neurologischen Störung, die länger als 24 Stunden andauern muss. Definitionsgemäß darf die neurologische Störung nicht im Zusammenhang mit einem Infekt oder Fieber auftreten. Ein Pseudoschub, das Uhthoff-Phänomen, welches eine vorübergehende Verschlechterung der Symptome bei Erhöhung der Körpertemperatur beschreibt, sollte ausgeschlossen werden. Von einem neuem Schub spricht man erst, wenn zwischen dem Abklingen der Symptome von dem vorangegangenen und dem erneuten Schub ein Mindestabstand von 30 Tagen besteht. Wird diese Zeitspanne unterschritten, werden die Symptome noch dem ersten Schub zugeteilt [30, 31].

Unterschieden werden folgende Verlaufsformen: Der schubförmig remittierende Verlauf der Erkrankung ist charakterisiert durch eine vollständige oder unvollständige Rückbildung der Symptome. Zwischen den auftretenden Schüben kommt es nicht zu einem weiteren Voranschreiten der Krankheit. Des Weiteren kann auch ein primär progressiver Verlauf auftreten: von Beginn an kommt es zu einer langsamen, kontinuierlichen Verschlechterung der Symptome. Gelegentlich kann eine kurze Stagnation im Prozess sowie eine geringfügige Besserung der Symptome auftreten. Hiervon unterscheidet man den sekundär progressiven Verlauf, welcher zu Beginn der schubförmig remittierenden Verlaufsform ähnelt. In dem weiteren Vorgang können Schübe, kurze Stagnations-Phasen und geringfügige Besserungen eintreten [32]. Darüber hinaus besteht eine schubförmig progrediente Verlaufsform, eine progressive Entwicklung mit eindeutigen Schüben, die sich vollständig oder unvollständig zurückbilden [32]. Diese Form wurde 1996 beschrieben, jedoch gab es keinen gemeinsamen Konsensus wie bei den anderen Verlaufsformen (**Abbildung 1**).

Abbildung 1: Verlaufsformen der MS: schubförmig remittierender Verlauf (A und B), sekundär progressiver Verlauf (C und D), primär progressiver Verlauf (E und F), schubförmig progredienter Verlauf (G) (modifiziert nach [32]).



Mit einer Inzidenz zwischen 80 und 90% stellt der schubförmig remittierende Verlauf bei Erwachsenen die häufigste Form zu Krankheitsbeginn dar. Es kommt in der Folge jedoch in 40% der Fälle nach einem zehn- bis fünfzehnjährigen Krankheitsverlauf zu einem Übergang in einen sekundär progressiven Verlauf [29, 32, 33].

Bei Kindern ist der schubförmig remittierende Verlauf mit mehr als 97% der häufigste [34].

2.1.5. Diagnostik

2.1.5.1. Liquor cerebrospinalis

Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ist bei der Differenzierung der MS von anderen möglichen Differentialdiagnosen von entscheidender Bedeutung. Mit der Einführung der Lumbalpunktion Ende des 19. Jahrhundert beobachtet Hinton 1922 als erster bei einer MS eine Anomalie des Liquors cerebrospinalis im Sinne einer Proteinausfällung [35]. Es wurden im folgenden Jahrhundert verschiedenste Methoden zum Nachweis von Abnormalitäten des Liquor cerbebrospinalis entwickelt.

Die Lumbalpunktion ist bis heute ein fester Bestandteil der Diagnostik und spielt bei der Diagnosesicherung hinsichtlich der MS eine entscheide Rolle [35]. Im Liquor cerebrospinalis können unterschiedliche Parameter bei der MS verändert sein. Zu den aussagekräftigsten Parametern zählen die OKB. Es handelt sich hierbei um Immunglobuline vom IgG-Typ, die sich in der isoelektrischen Fokussierung als Bande darstellen [36]. Der Nachweis von zwei oder mehr OKB bei der Separation der cerebrospinalen Proteine reflektiert eine lokale B-Zell-Antwort und gibt einen Hinweis auf einen entzündlichen Prozess im ZNS. Der Nachweis von OKB werden jedoch nur als pathologisch betrachtet, wenn sie sich von den Banden im Serum unterscheiden [35-37]. Es hat sich gezeigt, dass der Nachweis mit einer hohen Sensitivität einhergeht: 95% der MS-Patienten weisen OKB auf [38]. Diese sind jedoch nicht spezifisch für die MS [35].

Die Zellzahl im Liquor cerebrospinalis, mit der die Anzahl der Leukozyten beschrieben wird, beträgt bei den meisten MS-Patienten zwischen 0 - 50 Zellen/ μ l, wobei circa 34% über 5 Zellen/ μ l aufweisen. Eine Zellzahl über 50 Zellen/ μ l ist für die MS-Patienten sehr untypisch [39]. Zudem konnten bei 89% der MS-Patienten virusspezifische Antikörper gegen Masern, Röteln und Varizella zoster im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden, was als eine Masern-Röteln-Zoster-Reaktion (MRZ-Reaktion) bezeichnet wird. Dies deutet auf eine Mitreaktion der entsprechenden Antikörper und nicht auf eine direkte Infektion hin [40].

Somit stellen OKB und / oder ein erhöhter Immunglobulin-G-Index (IgG-Quotient dividiert durch Albumin-Quotient) bei einer Pleozytose unter 50 Zellen/ μ l im Liquor cerebrospinalis einen MS-typischen Liquorbefund dar [41]. Der Gesamteiweißgehalt im

Liquor cerebrospinalis kann leicht erhöht sein, liegt aber selten über 100 mg/ml. Der Glucose- und Laktatgehalt im Liquor cerebrospinalis ist bei MS-Patienten nicht verändert.

2.1.5.2. Evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale sind gezielt ausgelöste Spannungsunterschiede, die mit Hilfe von elektrophysiologischen Untersuchungen die Leitungsgeschwindigkeit verschiedener neurogener Bahnen beurteilen. Dabei zeigt sich bei einer Demyelinisierung eine Leitungsverzögerung des abgeleiteten Antwortpotentials auf einen bestimmten Reiz hin, bei einem Axonschaden resultiert eine Amplitudenveränderung. In der Diagnostik der MS werden vor allem die visuell, motorisch, somatosensiblen und akustisch evozierten Potentiale angewandt.

2.1.5.3. Magnetresonanztomographie

Die MRT, auch Kernspintomographie genannt, ist ein bildgebendes Verfahren, das die unterschiedliche Verteilung der Protonen, vorwiegend Wasserstoffprotonen, im Körper darstellt. Die MRT macht sich die magnetischen Eigenschaften des Wasserstoffprotons zu Nutze. Jedes Wasserstoffproton hat einen Drehimpuls, den sogenannten Kernspin. Durch die Rotation seiner elektrischen Ladung wirkt das Proton wie ein kleiner Magnet. Im menschlichen Körper liegen die Wasserstoffprotonen zumeist ungeordnet vor. Um das Magnetfeld der Protonen zu nutzen, werden durch starke externe Magnetfelder die Protonen zunächst entlang der Magnetfeldlinien ausgerichtet. Alle Wasserstoffprotonen bewegen sich dann mit einer Kreiselbewegung um die Achse des Hauptmagnetfelds. Die Frequenz dieser Bewegung hängt von der Stärke des Magnetfeldes und einer stoffspezifischen Konstante ab und wird Präzessions- oder Larmorfrequenz genannt. Die Synchronisierung der Präzessionsfrequenz der Protonen wird durch die Einstrahlung von elektrischen Hochfrequenzwellen der gleichen Frequenz und einer Energieübertragung auf die Protonen (Anregung) erreicht. Nach dem Abschalten des Impulses der Hochfrequenzwellen geben die Protonen die vorher aufgenommene Energie in Form eines magnetischen Impulses wieder ab und kehren in ihren Grundzustand, die sogenannte Relaxation, zurück. Dabei gelangen die Protonen unter

Energieabgabe an die Umgebung, auch Gitter genannt, in ihren Grundzustand zurück. Dieser Vorgang wird auch Längsrelaxation genannt. Gleichzeitig verändern die Protonen ihre Präzessionsfrequenz, was man auch als Querrelaxation bezeichnet. Die Energieabgabe der Protonen wird zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen und in Form von unterschiedlichen Graustufen eines Pixels dargestellt.

Die Zeit zwischen der Anregung und Relaxation der Protonen wird in zwei Abschnitte eingeteilt: die T1-Zeit, die man auch Spin-Gitter-Relaxationszeit nennt, die die vollständige Längsrelaxation der Protonen umfasst und 300 - 2000 ms beträgt. Als T2-Zeit oder Spin-Spin-Relaxation, wird die Zeit zwischen der Anregung der Protonen und der vollständigen Querrelaxation, ein Zeitraum zwischen 30 - 150 ms, beschrieben. Die Zeit zwischen zwei Anregungen wird als Repititionszeit (TR), die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme als Echozeit (TE) bezeichnet. Die verschiedenen Gewebe des menschlichen Körpers bestehen aus einer unterschiedlichen Protonendichte und besitzen damit spezifische T1- und T2-Zeiten. Verwendet man Sequenzen mit unterschiedlichen TR- und TE-Zeiten entstehen MRT-Bilder, deren Bildkontrast bestimmt wird durch die Protonendichte, der T1- und T2-Zeit des jeweiligen Gewebes. Damit lassen sich nicht nur unterschiedliche Gewebe charakterisieren, sondern auch pathologische Veränderungen der Gewebe erkennen. Bei einer Entzündung führt das vorhandene intra- und extrazelluläre Ödem zu einem vermehrten Protonengehalt des Gewebes. In der T2- und *fluid attenuated inversion recovery* (Flair)-Sequenz zeigt der erhöhte Protonengehalt des entzündlichen Gewebes im Vergleich zu seiner Umgebung ein erhöhtes Signal und erscheint hyperintens. In der T1 Sequenz zeigt der erhöhte Protonengehalt des entzündlichen Gewebes im Vergleich zu seiner Umgebung ein niedrigeres Signal und erscheint hypointens.

2.1.5.3.1. Sequenzen

Sollen die T1-Eigenschaften eines Gewebes dargestellt werden, wird eine Sequenz mit einem kurzen TE und TR, eine sogenannte T1-gewichtete Sequenz, gewählt. Gewebe mit einer kurzen T1-Zeit wie zum Beispiel die weiße Hirnsubstanz oder Fettgewebe zeigen eine hohe Energieabgabe und erscheinen in den MRT-Bildern als weiße Pixel. Strukturen mit einer hohen Signalintensität werden als hyperintense Strukturen, solche mit einer niedrigen Signalintensität als hypointense Strukturen beschrieben. Die graue

Hirnsubstanz sowie Muskeln werden aufgrund einer langen T1-Zeit hypointens dargestellt.

Die T2-gewichtete Sequenz zeichnet sich durch eine längere TE und TR aus. Wasser weist eine lange T2-Zeit auf und stellt sich hyperintens dar. Auch Liquor cerebrospinalis, Ödeme und Zysten, die vorwiegend aus Wasser bestehen, erscheinen hyperintens. Muskeln sind aufgrund der langen T2-Zeit hypointens. Protonengewichtete Sequenzen sind charakterisiert durch eine lange TR und eine kurze TE. Gewebe mit einer hohen Protonendichte, Wasser und Bindegewebe erscheinen hyperintens, Gewebe mit einer geringen Protonendichte, Knochen und Luft erscheinen hypointens. Die T1- und T2-Zeit des Gewebes beeinflussen das Signal nur minimal. Die Flair-Sequenz zeichnet sich durch Sättigungsimpulse vor der eigentlichen Anregung aus, die zu einer Unterdrückung des Wassersignals führen. Die Signale der übrigen Gewebearten werden so verstärkt.

2.1.5.3.2. Kontrastmittel

Um die T1-Charakteristika der Gewebe zu verstärken, kann ein Kontrastmittel (KM), das aus der paramagnetischen Substanz Gadolinium, die an ein Chelat gebunden ist, besteht, verwendet werden. Besteht bei pathologischen Veränderungen des Gewebes wie zum Beispiel Entzündungen und Tumoren eine gestörte BHS, reichert sich das KM im pathologischen Gewebe an. Das KM verkürzt die T1- und T2-Zeit des Gewebes und verstärkt das im Vergleich zum umliegenden Gewebe hyperintense Signal.

2.1.5.3.3. Magnetresonanztomographie in der Multiple Sklerose-Diagnostik

Die MRT ist ein wichtiger Bestandteil der heutigen Diagnoseverfahren bei Verdacht auf eine MS und heute ein wesentlicher Bestandteil der MS-Diagnostik. Das technische Prinzip der Kernspinresonanz wurde im Jahr 1946 von den Physikern F. Bloch und G.M. Purcell entdeckt, jedoch zunächst nicht in der Medizin angewandt. Dies gelang Lauterbur und Mansfield 1973, sodass im Jahr 1984 das erste MRT-Gerät in der Diagnostik eingesetzt werden konnte. 1981 wurde eine der ersten Studien von Young et al. veröffentlicht, in der eine erhöhte Sensitivität der MRT gegenüber der

Computertomographie bezüglich der Darstellung der Läsionen bei MS-Patienten beobachtet werden konnte [42].

Die fokalen Demyelinisierungen der Glia, auch Plaques genannt, erscheinen in der MRT in der T1-Wichtung hypointens, in der T2- und in der Flair-Sequenz hyperintens. Die Plaques stellen sich zu Beginn meist rund oder oval dar und haben einen Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu einem Zentimeter. Im weiteren Krankheitsverlauf können diese Läsionen konfluieren und sich als unscharfe große Plaques präsentieren [43]. Gelegentlich können die Läsionen von einem Saum einer geringeren Hyperintensität umgeben sein, das als perifokales Ödem interpretiert wird und im akuten Stadium der Entzündung auftreten kann. Charakteristische Orte, an denen sich die Läsionen bevorzugt lokalisieren lassen, sind der Hirnstamm, das Kleinhirn und die periventrikuläre weiße Substanz einschließlich des Balkens (Corpus callosum). Strahlenförmig um die Seitenventrikel und im periventrikulären Marklager, zur Ventrikelwand senkrecht sich ausbreitende ovale, scharf begrenzte hyperintense T2-Läsionen ergeben in der sagittalen Schnittebene die sogenannten *Dawson`s Finger* [44].

Vorausgegangene Forschungsprojekte erfassten die Anzahl und die Lokalisation der Plaques bei einer klinisch manifesten MS im Erwachsenenalter und definierten Anzahl und Lokalisation der Läsionen in der primären MRT, die das Vorliegen einer MS wahrscheinlich machen [43-46]. Aus ihnen resultierte der Begriff der räumlichen Dissemination, unter der man das Vorliegen von Demyelinisierungen an mehr als einem Ort im ZNS versteht. Im Verlauf der Jahre kam es zu einer Modifizierung der ursprünglich von Barkhof et al. und Tintoré et al. aufgestellten Kriterien (**Abbildung 2**) [44, 46].

Abbildung 2: MRT-Kriterien für räumliche Dissemination (modifiziert nach [47]).

≥1 T2-Läsion in mindestens 2 der 4 ZNS-Regionen:

1. Periventrikulär
2. Juxtakortikal
3. Infratentoriell
4. Spinal

Anmerkung: Symptomatische Hirnstamm- oder Rückenmarks-läsionen werden nicht zu der Gesamtläsionszahl gerechnet

Kommt es im Verlauf der Krankheit zu neuen Entmarkungsherden, die neue klinische Symptome hervorrufen können, spricht man von einer zeitlichen Dissemination. Eine klare Definition der zeitlichen und räumlichen Dissemination wurde 2001 zum ersten Mal beschrieben, die bis heute in den McDonald-Kriterien zur Diagnosestellung der MS bei Erwachsenen weiterhin Verwendung findet [31]. Für eine zeitliche Dissemination spricht entweder das gleichzeitige Auftreten von asymptomatischen Kontrastmittelläsionen und solchen, die kein Kontrastmittel aufnehmen [19], oder eine neue T2- und / oder einer KM-anreichernden Läsion in einer Verlaufs-MRT, welches zeitlich unabhängig von der ersten MRT ist [47]. Um neu entstandene (aktive) Läsionen von bereits bestehenden Läsionen abgrenzen zu können, wird KM eingesetzt. Das KM kann die BHS überwinden, gelangt über die geschädigten Gefäßwände ins Gewebe und reichert sich in den jeweiligen Läsionen an, die sich dann in der T1-gewichteten Sequenz hyperintens darstellen lassen. Die KM-Aufnahme bei aktiven Läsionen hält im Durchschnitt drei Wochen an. Dies hat zur Folge, dass bei monatlichen MRT-Untersuchungen gegebenenfalls aktive Läsionen übersehen werden [48]. Zu beachten ist, dass 75% der Läsionen in der MRT asymptomatisch sind [49].

Während KM-aufnehmende Läsionen eher auf ein akut entzündliches Ereignis schließen lassen, können sogenannte *black holes* als akute oder chronisch bzw. persistente Läsionen eingeordnet werden. *Black holes* sind definiert als hypointense Läsionen in der T1-gewichteten Sequenz. Die Fläche der hypointensen Läsion in der T1-Sequenz sollte das gleiche Ausmaß wie die hyperintense Läsion in der T2-Sequenz haben. Ein akutes *black hole* ist dadurch gekennzeichnet, dass die hypointense Läsion zusätzlich KM aufnimmt. Die Definition einer chronischen *black-hole*-Läsion ist nicht einheitlich. Einige Autoren bezeichnen eine *black-hole*-Läsion als chronische Läsion, wenn sie kein KM aufnimmt. Andere Autoren betrachten chronische *black holes* als Hypointensitäten, die länger als sechs Monate nach erstmaligen Auftreten persistieren [50].

2.1.6 Diagnosestellung

Um die Diagnose einer MS zu stellen, ist die Analyse der Kombination aus klinischen Symptomen, Liquorbefunden und des MRT-Erscheinungsbildes entscheidend [51]. Es ist zu beachten, dass ein einzelner Befund aus einer der Kategorien nie die Krankheit

mit Sicherheit definiert [11], sondern nur die Kombination von klinischen und paraklinischen Befunden die Diagnose bestätigt [36]. Zur Diagnosestellung haben sich die McDonald-Kriterien, die erstmals 2001 erstellt und zwischenzeitlich zweimal überarbeitet wurden, etabliert. Eine große Rolle bei den Kriterien spielt hierbei die zeitliche und räumliche Dissemination in der MRT. Mit Hilfe der McDonald-Kriterien kann zwischen der Diagnose „MS“, „mögliche MS“ und „keine MS“ unter Verwendung bestimmter Kriterien unterschieden werden. Es gilt zu beachten, dass die Diagnose einer MS häufig erst im Verlauf der Erkrankung gestellt werden kann. Zunächst wird die Anzahl der Schübe (Erkrankungsphasen) und der erkennbaren demyelinisierenden Läsionen bewertet: Liegen zwei oder mehr Schübe und zwei oder mehr Läsionen vor, bedarf es keiner weiteren Paraklinik, um die Diagnose MS stellen zu können. Werden allerdings weniger als zwei Läsionen und / oder Schübe vorgefunden, sind weitere Zusatzinformationen nötig. Hierzu zählen die zeitliche und räumliche Dissemination in der MRT, die KM-Aufnahme von Läsionen und der Liquorbefund (**Tabelle 1**) [47].

Werden die McDonald-Kriterien erfüllt, lautet die Diagnose „MS“. Erscheint das Krankheitsbild einer MS ähnlich, aber die Kriterien werden nicht komplett erfüllt, wird von der Diagnose „mögliche MS“ ausgegangen. Wenn eine andere Diagnose die klinischen Befunde besser beschreibt, liegt keine MS vor.

Tabelle 1: McDonald-Kriterien (2010) (modifiziert nach [47]).

Schübe	Klinisch objektivierbare Läsionen	Zusätzliche Anforderungen zur Diagnosestellung
≥2	≥2 oder 1 und ein Beweis für einen begründeten vorangegangenen früheren Schub	Keine
≥2	1	Räumliche Dissimination in der MRT*
1	≥2	Zeitliche Dissimination in der MRT**
1	1	Räumliche Dissimination und zeitliche Dissimination
Primär progredienter Verlauf (PPMS)		Krankheitsprogression über ein Jahr und 2 der folgenden 3 Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> 1. räumliche Dissimination in der MRT 2. räumliche Dissemination im Rückenmark basierend auf ≥ 2 spinalen T2-Läsionen 3. Positiver Liquorbefund (oligoklonale Banden und / oder intrathekale IgG-Index)

* Räumliche Dissimination: ≥1 T2-Läsion in mindestens 2 der 4 MS-typischen Lokalisationen (periventrikulär, juxtacortical, infratentoriell, spinal) **oder** Erwarten eines weiteren Schubes in einer unterschiedlichen Lokalisation im ZNS.

Zeitliche Dissimination: Gleichzeitiges Vorliegen von asymptomatischen KM-aufnehmenden und nicht-KM-aufnehmenden Läsionen **oder ≥1 neue T2- oder KM-aufnehmende Läsion in einer der nachfolgenden MRT **oder** Erwarten eines zweiten Schubes.

2.2. Demyelinisierende Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Die MS ist in der Bevölkerung als eine Erkrankung bekannt, die im jungen Erwachsenenalter auftritt. Das Prädilektionsalter der MS liegt zwischen dem 20. und 40.

Lebensjahr, das Hauptmanifestationsalter um das 30. Lebensjahr. Doch auch im Kindes- und Jugendalter können demyelinisierende Erkrankungen auftreten. Drei bis zehn Prozent aller MS-Patienten weisen bereits im Kindesalter ihre ersten Symptome auf [34, 52]. Wie auch bei den Erwachsenen werden bei den Kindern zur Diagnosestellung die revidierten McDonald-Kriterien angewandt, wobei nicht selten die Diagnose MS erst im Verlauf (nach dem zweiten Schubereignis) diagnostiziert werden kann. Erschwert wird die Diagnosefindung einer MS durch die Tatsache, dass weitere demyelinisierende Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter auftreten können, die ähnliche klinische Symptome, demyelinisierende Läsionen in der MRT oder MS-typische pathologische Liquorbefunde aufweisen können.

Zu den Differentialdiagnosen der MS im Kindesalter gehören unter anderem das klinisch isolierte Syndrom (engl. *clinical isolated syndrom* (CIS)), die akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) und die Neuromyelitis optica (NMO). Es existieren nur vereinzelt Studien, die die Inzidenz aller demyelinisierenden Erkrankungen bei Kindern beschreiben. In den Jahren 2004 bis 2007 betrug die Inzidenz einer demyelinisierenden Erkrankung bei Kindern unter 18 Jahren in Kanada im Durchschnitt 0,9 pro 100.000 pro Jahr [53]. In Deutschland wurde in den Jahren 1997 bis 1999 bei Kindern unter 16 Jahren eine Inzidenz für ADEM und MS von 0,37 pro 100.000 pro Jahr beschrieben [54].

Die *International Pediatric MS Study Group* (IPMSSG) entwickelte einen Leitfadens, mit dessen Hilfe die demyelinisierenden ZNS-Erkrankungen im Kindesalter besser diagnostiziert werden können [51].

2.2.1. Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter

Die Diagnose der MS im Kindes- und Jugendalter wird, wie bei den Erwachsenen, nach der zeitlichen und räumlichen Dissemination mit Hilfe der McDonald-Kriterien gestellt. Der Verlauf im Kindesalter ist in der Mehrzahl der Fälle (>97%) ein schubförmig remittierender. Auch bei den Erwachsenen ist der schubförmig remittierende Verlauf der häufigste, tritt jedoch mit 84% der Fälle weniger häufig als im Kindesalter auf [34]. Eine Rarität im Kindes- und Jugendalter ist im Vergleich zu den Erwachsenen der primär progressive Verlauf [47]. Im Vergleich zu der MS im Erwachsenenalter konnte im

Kindesalter innerhalb des ersten Jahres nach Symptombeginn eine höhere Rate an Schüben ausgemacht werden [55]. Die klinischen Symptome der MS im Kindesalter gleichen denen der Erwachsenen. Es existiert jedoch ein Unterschied der klinischen Symptome der MS vor und nach der Pubertät. Bei den Kindern mit Ausbruch der Erkrankung vor der Pubertät zeigte sich überwiegend ein schweres polysymptomatisches Ereignis mit Beteiligung der Motorik, des Hirnstamms, der Sphinkterdysfunktionen und kognitiven Störungen. Hingegen weisen Patienten, deren MS-Beginn nach der Pubertät lag, überwiegend Sehnervenzündungen und sensorische Symptome auf und präsentieren sich meistens monosymptomatisch [56]. Bigi und Banwell beschreiben im Kindesalter dem Erwachsenenalter ähnliche ZNS-Pathologien in der MRT [57]. Die Lokalisation der Läsionen bei der kindlichen MS scheint jedoch im Vergleich zum Erwachsenenalter different zu sein und die Läsionen vermehrt infratentoriell, insbesondere in der Pons, vorzukommen. Im Kindesalter werden zudem größere Läsionen, teils mit einem perifokalen Ödem beobachtet [57]. Zur Diagnosestellung einer MS im Kindesalter werden nach Konsensus der IPMSSG die McDonald-Kriterien von 2010 angewandt [58]. Die Anwendung der Kriterien bei Kindern unter zehn Jahren weist jedoch eine geringe Sicherheit auf, sodass weitere Kriterien für dieses Kollektiv erarbeitet werden sollen [58].

In der Liquordiagnostik zeigt sich bei der MS im Kindesalter hinsichtlich der Zellzahl kein wesentlicher Unterschied zu der adulten Form. Die Kinder und Jugendlichen weisen in der Regel eine Zellzahl unter 60 Zellen/ μ l, die meisten unter 24 Zellen/ μ l auf [59]. Oligoklonale Banden sind bei Kindern und Jugendlichen mit MS in bis zu 92% der Fälle vorhanden [59]. Dabei zeigte eine Studie von Chabas et al., dass bei Kindern unter elf Jahren 43% und über elf Jahren 63% initial einen positiven Nachweis hatten und der Nachweis im Verlauf zunahm [60].

2.2.2. Klinisch isoliertes Syndrom

Das CIS ist ein erstes, akut-klinisches Ereignis, welches durch neurologische Funktionsstörungen charakterisiert ist. Ein entzündlich demyelinisierender Prozess wird als Ursache der Symptome in Erwägung gezogen, ein früheres demyelinisierendes Ereignis sollte ausgeschlossen werden [51]. Das Syndrom kann entweder mono- oder multifokal sein. Der Begriff monofokal wird angewandt, wenn die klinischen Symptome

einer einzelnen ZNS-Läsion zugeordnet werden können. Hingegen sind bei einem multifokalem Ereignis mehrere demyelinisierende Läsionen im ZNS für die Symptome verantwortlich [51]. Je nach Lokalisation der Läsionen im ZNS gibt es wie bei der MS ein sehr vielfältiges Erscheinungsbild der Symptome, ähnlich denen der Erwachsenen. Hierbei kann eine Retrobulbärneuritis, eine transverse Myelitis, eine Dysfunktion des Hirnstamms und Kleinhirns auftreten. Die klinischen Symptome sollten mindestens 24 Stunden andauern. Das Auftreten einer Enzephalopathie sollte an eine andere Erkrankung denken lassen [58].

Der MRT-Befund sowie der Liquorbefund ist mit denen der MS vergleichbar. Das CIS kann sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter auftreten. Die jeweiligen Inzidenzen wurden bis dato noch nicht untersucht. Es zeigt sich, dass 30 – 70% der Erwachsenen mit einem CIS eine MS entwickeln [61]. Bei Kindern wird von einem Übergang in eine MS in 34 – 46% der Fälle berichtet [61-63].

2.2.3. Akute disseminierte Enzephalomyelitis

Die ADEM ist definiert als ein erstes klinisches Ereignis mit einer mutmaßlichen entzündlichen oder demyelinisierenden Ursache. Ähnlich wie beim CIS sollte kein früheres demyelinisierendes Ereignis erinnerlich sein und andere Ursachen für die Symptome sollten ausgeschlossen werden [58]. Die ADEM weist einen akuten oder subakuten Beginn auf und betrifft multiple Gebiete im ZNS. Das klinische Erscheinungsbild ist polysymptomatisch. Je nach Lokalisation der Demyelinisierung können vielgestaltige Symptome in Erscheinung treten. Zu Beginn wird über Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen und Übelkeit berichtet. Im weiteren Verlauf zeigt sich wie auch bei den anderen demyelinisierenden Erkrankungen ein variables multifokales klinisches Bild. Die Symptome können unter anderem eine Halbseitensymptomatik, zerebelläre Dysfunktion, Optikusneuritis, Pyramidenbahnzeichen und auch meningeale Reaktionen oder Krampfanfälle beinhalten. Zudem ist per definitionem eine Enzephalopathie (Apathie bis Koma) vorhanden. Die Enzephalopathie wurde von der IPMSSG definiert als eine Verhaltensveränderung, die mit Verwirrtheit, übermäßiger Reizbarkeit oder einer Bewusstseinsänderung (wie Lethargie oder Koma), die nicht im Zusammenhang mit

Fieber, einer systemischen Erkrankung oder postiktalen Symptomen entstanden ist, auftritt [58].

In der MRT zeigen sich bei den ADEM-Patienten fokale oder multifokale Läsionen in der weißen Substanz, in den Basalganglien, im Hirnstamm, im Kleinhirn oder juxtakortikal. Diese Läsionen können in beiden Hemisphären meist asymmetrisch mit unterschiedlicher Größe auftreten. Zudem zeigten sich vor allem bei Kindern unter zehn Jahren diffuse bilaterale Läsionen [64]. Tenenbaum et al. unterscheiden zudem vier MRT-Subgruppen:

1. ADEM-Patienten mit kleinen Läsionen in der weißen Substanz
2. ADEM-Patienten mit großen konfluierenden Läsionen,
3. Patienten mit bithalamischen Läsionen und
4. Patienten mit einer hämorrhagischen Enzephalomyelitis [65].

Neben den klinischen Symptomen und den MRT-Befunden ist der Liquorbefund wegweisend. Es kann ein erhöhter Proteinwert von 100 bis unter 3000 mg/dl bei Normalwerten von 5 - 45 mg/dl [65, 66] und eine milde lymphozytäre Pleozytose mit über 50 Zellen/mm³ [51] auftreten. Hingegen sind OKB nur in 0 - 10% der Fälle vorhanden [67-69].

Das akute Krankheitsstadium umfasst einen Zeitraum von drei Monaten, in dem neben den initialen Symptomen neue Symptome als auch neue ZNS-Läsionen auftreten können [51]. Im Verlauf der Erkrankung sollte nach drei Monaten entweder eine Besserung der Symptome oder eine Regression der Läsionen in der MRT eintreten. Der Verlauf der ADEM ist typischerweise monophasisch und wird überwiegend mit einer günstigen Prognose beschrieben. Andere Studien beschreiben aber auch rekurrende oder multiphasische Verläufe [65]. Die rekurrende ADEM wird von der IPMSSG als ein neuerliches Auftreten der initialen Symptome nach mehr als drei Monaten nach dem ersten ADEM-Ereignis definiert. Dabei dürfen keine neuen Symptome hinzukommen und in der MRT bleibt die Anzahl der initialen Läsionen konstant, wobei die Größe der schon vorhandenen Läsionen variieren darf. Darüber hinaus ist zu beachten, dass das neue Ereignis außerhalb der Steroidtherapie und mindestens einen Monat nach Beendigung dieser auftritt. Die multiphasische ADEM

unterscheidet sich von der rekurrenden Form durch das Auftreten von neuen Symptomen und Läsionen in der MRT. Bei beiden Verläufen sind die definierten Diagnosekriterien der ADEM Voraussetzung [51]. Eine komplette Genesung der ADEM tritt in 49 bis 57% der Fälle ein [70].

Die ADEM kann in jedem Alter auftreten, ist jedoch bei Kindern häufiger zu verzeichnen als bei Erwachsenen [71, 72]. Bei Kindern liegt die Inzidenz bei 0,4/100000/Jahr in den Jahren 1991 bis 2000 [73], jedoch sind bei der Diagnostik dieser Kinder noch nicht die Kriterien der IPMSSG von 2007 angewandt worden. Für Erwachsene liegt keine Inzidenz vor. Das Prädilektionsalter bei im Kindesalter erkrankten Patienten liegt zwischen fünf und acht Jahren [54, 65]. Bei circa acht bis 15% der Kinder mit einer ADEM als erstem Ereignis wird im weiteren Verlauf eine MS diagnostiziert [57, 69].

2.2.3.1. Pathogenese der akuten disseminierten Enzephalomyelitis

Im Gegensatz zu der MS ist die Immunpathogenese der ADEM noch nicht ausreichend erforscht. Ein vorausgegangener Infekt oder eine Impfung werden als mögliche Ursache für die Dysregulation im Immunsystem angenommen. Dabei treten die neurologischen Symptome Tage bis Wochen nach dem febrilen Ereignis oder der Impfung auf [65, 66]. Der genaue immunpathologische Mechanismus ist trotz zahlreicher Theorien bisher noch nicht nachgewiesen worden. Der allgemeine Konsensus ist jedoch, dass es sich bei der ADEM um eine immunvermittelte Erkrankung handelt. Dabei spielt die Immunreaktion gegen Myelin eine entscheidende Rolle. Die beiden führenden Theorien gehen davon aus, dass es sich entweder um eine inflammatorische Kaskade oder ein molekulares Mimikry handelt. Erstere beinhaltet eine virale Infektion, aus der eine Zerstörung des Nervensystems resultiert. Die Infektion führt zu einer Produktion von Antigenen, die über die durchlässige BHS ins ZNS gelangen. Diese Antigene sorgen dafür, dass eine T-Zell-Antwort ausgelöst wird, was eine Schädigung des ZNS durch eine Entzündung zur Folge hat. Die Molekular-Mimikry-Theorie geht von einer strukturellen Ähnlichkeit zwischen dem pathogenen und dem körpereigenen Myelinprotein aus. Die während der Immunantwort aktivierten B- und T-Zellen gelangen in das ZNS und reagieren gegen das vermeintlich fremde Antigen, das homologe Myelinprotein [74].

2.2.4. Neuromyelitis optica

Die NMO, auch bekannt unter dem Namen Devic Syndrom, ist eine lokal definierte demyelinisierende Erkrankung des ZNS. Sie ist durch die Hauptkriterien einer ein- oder beidseitigen Optikusneuritis und einer akuten Myelitis charakterisiert. Um die Diagnose NMO stellen zu können, müssen neben der Optikusneuritis und der akuten Myelitis zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sein:

1. eine langstreckige spinale Läsion (≥ 3 Wirbelkörpersegmente) in der MRT,
2. kein MS-typischer MRT-Befund,
3. Nachweis von NMO-IgG-Antikörper im Serum [75].

Die klinischen Symptome einer Optikusneuritis stellen sich mit Visusminderung, Gesichtsfeldausfällen häufig kombiniert mit einem Zentralskotom, retrobulbären Schmerzen und Farbsinnstörungen bis hin zur Erblindung dar. Die akute Myelitis manifestiert sich mit milden Beschwerden oder mit einer Querschnittssymptomatik, die u.a. Paresen und Parästhesien der Extremitäten sowie Blasen- und / oder Mastdarmstörungen beinhalten kann. Zusätzlich zu der Optikusneuritis und der akuten Myelitis können Auffälligkeiten in der MRT oder in der Serologie bestehen.

Die MRT zeigt charakteristisch eine sich über drei oder mehr Wirbelkörpersegmente erstreckende T2-Hyperintensität im Myelon, oft mit begleitender Schwellung [76]. Anders als früher vermutet, schließen zerebrale Läsionen eine NMO nicht aus [77].

Ein wichtiger Parameter zur Unterscheidung der NMO zur MS ist der NMO-spezifische Autoantikörper NMO-IgG gegen den Wasserkanal Aquaporin-4, der im Serum nachweisbar ist [75, 78]. Mit 91 – 100% ist dieser hochspezifisch für die NMO. Jedoch weisen nur 60 - 90% der NMO-Patienten den Antikörper auf, sodass das Fehlen des Antikörpers eine NMO nicht ausschließen kann [79]. Der Liquor cerebrospinalis kann eine Pleozytose mit mindestens 50 Leukozyten/ μl , ähnlich dem bei ADEM-Patienten, aufweisen [51], was für die MS hingegen sehr untypisch ist [39]. Zudem ist das Protein im Liquor cerebrospinalis erhöht nachweisbar und in 6% der Fälle können OKB vorhanden sein [80].

Der Krankheitsverlauf der NMO ist in ca. 70% der Fälle rekurrend, kann aber auch monophasisch verlaufen [76]. Die NMO ist eine Erkrankung des Erwachsenenalters mit

einem Altersgipfel um das 39. Lebensjahr. Kinder sind selten von einer NMO betroffen, eine Studie zur Inzidenz liegt allerdings nicht vor. In einem Review, das die weltweite Literatur umfasste, wurde von 117 Kindern unter 18 Jahren berichtet. Die NMO stellt damit eine vergleichsweise seltene Erkrankung im Kindes- und Jugendalter dar [80]. Durch die der MS sehr ähnlichen Symptome ist vor allem eine Unterscheidung von seronegativen NMO-Patienten zu MS-Patienten schwierig. Der MRT- und der Liquorbefund, wie oben beschrieben, können in der Diagnosefindung helfen.

2.3. Fragestellung

2.3.1. Hauptfragestellung

Ziel der Arbeit ist die retrospektive Analyse des primären MRT-Erscheinungsbildes, der Symptome und Liquorbefunde der ADEM-, CIS- und MS-Patienten um initiale Kriterien zur Differenzierung der unterschiedlichen demyelinisierenden Erkrankungen im Kindesalter zu erarbeiten. Bei Auftreten einer erworbenen entzündlichen demyelinisierenden Erkrankung des ZNS im Kindes- und Jugendalter stellt sich aufgrund der Ähnlichkeit der Symptome die Frage, in welche Richtung sich die vorhandene Krankheit entwickeln wird. Zum einen kann es sich um ein einmaliges Ereignis handeln wie beispielsweise bei CIS, ADEM oder NMO. Auf der anderen Seite kann sich aber auch aus den initialen Symptomen eine lebenslange Erkrankung wie die MS entwickeln. Zu Beginn der Erkrankung ist es aufgrund der Symptome, der laborchemischen und MRT-Befunde, die als McDonald-Kriterien definiert werden, bisher nicht möglich, den Verlauf der Erkrankung vorherzusagen.

2.3.2. Sekundärfragestellungen

In den Sekundärfragestellungen werden die Läsionsgröße, die Läsionsgrößen der unterschiedlichen Lokalisationen, die Kontrastmittelaufnahme der Läsionen, das Vorhandensein von *black holes*, Liquoruntersuchungen sowie klinische Symptome der ADEM- und MS-Patienten bearbeitet.

3. Methodik

3.1. Auswahl der Patienten

Im Radiologie-Informationssystem wurden mit Hilfe der *Structured Query Language*-Skripten zunächst alle Patientenbefunde mit den Stichworten „Multiple Sklerose“, „MS“, „Enzephalomyelitis disseminata“, „ED“, „Akute disseminierte Enzephalomyelitis“, „ADEM“, „CIS“, „klinisch isoliertes Syndrom“, „demyelinisierende Läsionen“ und „Enzephalitis“ erfasst. Die Suche wurde auf den Zeitraum zwischen Januar 2001 und März 2013 eingeschränkt. Das Jahr 2001 wurde aufgrund des Beginns der Digitalisierung der MRT-Bilder festgelegt. Alle drei Standorte (Campus Mitte, Campus Virchow und Campus Benjamin Franklin) des Centrums 06 der Charité - Universitätsmedizin Berlin wurden in die Suche mit einbezogen. Die Altersspanne der Patienten bei der Suche lag zwischen null und einschließlich 18 Jahren. Zunächst wurden so 5339 Patienten erfasst. Nach Durchsicht der Krankenakten wurde die Patientengruppe weiter eingegrenzt. Es wurden Patienten mit der initialen Diagnose einer ADEM und eines CIS und ihre initialen Symptome und Laborbefunde erfasst. Der weitere Krankheitsverlauf der Patienten wurde gesichtet und der Patient aufgrund der endgültigen Diagnose unterschiedlichen Diagnosegruppen zugeordnet.

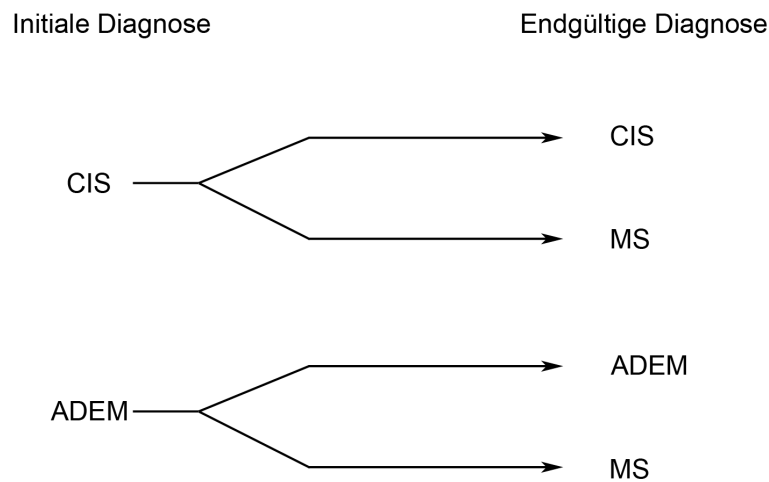
Zusätzlich zu den unterschiedlichen Diagnosegruppen wurde eine Kontrollgruppe festgelegt. Für diese Gruppe wurde ebenso das Radiologie-Informationssystem der Charité für alle drei Standorte der Charité - Universitätsmedizin Berlin nach den Stichworten „unspezifische Gliosen“, „Gliosen“, „Migräne“ und „Kopfschmerz“ durchsucht. Die Kontrollpatienten wurden hinsichtlich des Alters (in Jahren) und des Geschlechts mit dem Patientenpool der initialen ADEM- und CIS-Gruppe gematcht. Es wurden Patienten gesucht, die aufgrund von Kopfschmerzen, psychischen Störungen o.ä. eine MRT erhalten hatten und im diesem unspezifische Gliosen aufwiesen. Ausschlusskriterien der Patienten der Kontrollgruppe waren eine demyelinisierende Erkrankung, Tumore, Enzephalitis, Stoffwechselerkrankungen oder eine Hirnblutung.

3.2. Diagnosestellung

Die Diagnosestellung erfolgte nach Akteneinsicht in Kooperation mit Herrn Dr. med. Ulrich Seidel aus dem sozialpädiatrischen Zentrum der Charité - Universitätsmedizin

Berlin. Die Patienten wurden zunächst anhand des initialen klinischen Erscheinungsbildes in die CIS-, MS- und die ADEM-Kohorte eingeteilt. Die Kriterien der Initialdiagnose orientierten sich an den Kriterien der Arbeit von Krupp et al. [58]. Die Patienten mit einem ersten monofokalen oder multifokalen demyelinisierendem Ereignis des ZNS wurden der CIS-Kohorte zugeteilt. Ausschlusskriterien für die Zuteilung in die CIS-Kohorte war eine aufgetretene Enzephalopathie, mit Ausnahme einer fieberinduzierten Enzephalopathie. Das Einschlusskriterium für die ADEM-Gruppe war ein erstes polyfokales Ereignis des ZNS mit einer vermuteten entzündlichen Genese. Typisch hierfür ist die Enzephalopathie, die nicht durch Fieber erklärt werden kann. Drei Monate nach dem initialen Ereignis sollten keine weiteren Symptome oder neue Läsionen in der MRT nachweisbar sein. Von der ADEM abzugrenzen war die Enzephalitis, die sowohl im Verlauf als auch in den Symptomen der ADEM sehr ähnlich ist. Kriterien, die für die Enzephalitis sprechen, und als diese dann auch geführt wurden, waren das Vorhandensein eines Infekts, ein Erregernachweis oder eine massive Erhöhung der Leukozyten im Liquor cerebrospinalis. Die Diagnose MS wurde nach den McDonald-Kriterien von 2010 gestellt (siehe Einleitung) [47]. Zusätzlich zu den vorher genannten Kriterien sollten die Patienten zur Aufnahme in eine der drei Kohorten demyelinisierende Läsionen in der zerebralen MRT aufzeigen.

Die Patienten wurden zunächst anhand ihrer initialen Diagnose einer Gruppe zugeordnet. In Betrachtung des weiteren Krankheitsverlaufs konnte eine endgültige Diagnose gestellt werden. Ähnlich wie zum Zeitpunkt der Initialdiagnose wurden die Patienten nach der endgültigen Diagnose in eine CIS-, MS- und ADEM-Gruppe eingeteilt. Die Diagnosekriterien für die ADEM und das CIS wurden bereits oben beschrieben. Die Diagnose MS wurde nach den McDonald-Kriterien von 2010 gestellt (siehe Einleitung) [47]. Bei der Zusammenfassung der initialen und der endgültigen Diagnose ergaben sich vier verschiedene Diagnosegruppen: Eine Patientengruppe, die initial ein CIS hatte. Diese Diagnose bestand auch zum Beobachtungsende (CIS-CIS). Eine zweite Patientengruppe hatte initial ein CIS und entwickelte im Verlauf eine MS (CIS-MS). Eine dritte Patientengruppe hatte initial eine ADEM und behielt im Verlauf auch eine ADEM als endgültige Diagnose (ADEM-ADEM), bzw. sind im Verlauf genesen und eine vierte Patientengruppe, die initial eine ADEM hatte im Verlauf eine MS entwickelte (ADEM-MS) (**Abbildung 3**).

Abbildung 3: Diagnosegruppen.

3.3. Symptome der Patienten

Um mögliche Unterschiede bei den klinischen Symptomen zwischen den beiden Gruppen ausfindig zu machen, wurden die verschiedenen Symptome aufgenommen, die im Folgenden aufgeführt und definiert werden.

3.3.1. Enzephalopathie

Die Enzephalopathie beinhaltet Verhaltensveränderungen wie zum Beispiel Verwirrtheit, übermäßige Reizbarkeit oder eine Bewusstseinsänderung wie Lethargie oder Koma [51].

3.3.2. Zerebelläre Dysfunktion

Unter der zerebellären Dysfunktion wurden die Symptome der Ataxie zusammengefasst: eine Störung der Bewegungskoordination mit Haltungs- und Gangstörungen, Gleichgewichtsstörungen (z.B. positiver Zehen-Haken-Gang), Beeinträchtigung alternierender Bewegungen (Dysdiadochokinese), Intensionstremor und Sprechstörung (Dysarthrie).

3.3.3. Hirnstammsymptome

Die Hirnstammsymptome beinhalten den Ausfall oder die Beeinträchtigung der Hirnnerven III bis einschließlich XII, deren Kerne im Mesencephalon, in der Pons und in der Medulla oblongata lokalisiert sind. Es kann eine Vielzahl an Symptomen auftreten. Bei Defiziten des Nervus oculomotorius (III) kann es zu einer Pupillenstarre sowie zu Akkomodationsstörungen und einer eingeschränkten Bulbusmotilität kommen. Bei der Schädigung des Nervus trochlearis (IV) ist eine eingeschränkte Bulbussenkung festzustellen. Ausfälle des Nervus trigeminus (V) können zu Hyp- oder Anästhesien im Gesicht, an den Schleimhäuten von Augen, Mund und Nase sowie den vorderen zwei Dritteln der Zunge führen. Bei Läsionen im Kern des Nervus abducens (VI) können Augenmuskelparesen auftreten, wobei die Augen in der Abduktionsbewegung eingeschränkt sein können. Bei der Beeinträchtigung des Nervus facialis (VII) ist mit motorischen Störungen der Gesichtsmuskulatur wie zum Beispiel einem hängenden Mundwinkel und Lagophthalmus zu rechnen. Aber auch Geschmacksstörungen können auftreten. Der Nervus vestibulocochlearis (VIII) kann bei Ausfall einen Nystagmus sowie Hörstörungen, Tinnitus oder Schwindel erzeugen. Bei Beeinträchtigung des Nervus glossopharyngeus (IX) und des Nervus vagus (X) sind eine Gaumensegelparese und ein Verlust des Würger reflexes, Geschmacksstörungen und eine Aphonie sowie eine Anästhesie des Pharynx zu erwarten. Beim Ausfall des Nervus accessorius (XI) sind die Schulterhebung und Elevation sowie die Kopfwendung und -neigung betroffen. Ein Defizit des Nervus hypoglossus (XII) stellt sich mit einer Zungenlähmung und Schluckstörung dar. Des Weiteren kann es bei einem durch Läsionen betroffenen Hirnstamm auch zu Ausfällen der langen Bahnen kommen, die sich durch Sensibilitätsstörungen und Beeinträchtigung der Motorik bemerkbar machen.

3.3.4. Pyramidenbahnzeichen

Bei Pyramidenbahnzeichen spricht man von neurologischen Symptomen, die als Reflexe (z.B. Babinski-Reflex) bei Säuglingen physiologisch und bei Kleinkindern und Erwachsenen jedoch pathologisch sind und besonders bei einer Schädigung der Pyramidenbahn auftreten.

3.3.5. Weitere klinische Symptome

Zudem wurden Blasen- und Mastdarmstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Schwindel und Sehstörungen miterfasst. Paresen wurden bei Patienten erfasst, bei denen eine Lähmung oder eine Kraftminderung von Körperteilen vorlag. Die Hypästhesie geht mit einer Verminderung der Druck- und Berührungssensibilität einher.

Parästhesien sind nicht-schmerzhafte Missempfindungen, die sich häufig als Kribbeln bemerkbar machen. Darüber hinaus wurde Fieber als Symptom aufgenommen. Dabei spricht man bei Kindern bei Temperaturen von mehr als 38,4 °C von Fieber. Ein weiteres mitberücksichtigtes Symptom sind Krampfanfälle, bei denen tonisch und / oder klonische Muskelkontraktionen auftreten.

Die Neuritis nervi optici ist eine entzündliche Erkrankung des Sehnervs, die mit einem Visusverlust und einem Zentralskotom einhergeht. Auch Schmerzen insbesondere bei Augenbewegungen und eine Sehstörung beim Kontrast- oder Farbsehen können auftreten.

Ein weiterer Punkt, der mit aufgenommen wurde, war das Vorrausgehen eines Infektes vor den ersten Symptomen, wie es in der Literatur bei ADEM-Patienten häufig beschrieben wird [65].

3.3.6. Erfassung der klinischen Symptome

Bei allen Symptomen wurde lediglich festgehalten, ob die Symptome vorhanden sind („Ja“ oder „Nein“). Welche genauen Hirnstammsymptome oder zerebellären Dysfunktionen die einzelnen Patienten aufwiesen, wurde nicht berücksichtigt.

3.3.7. Liquorbefunde

Neben den beschriebenen klinischen Symptomen wurden zudem die Liquorbefunde ausgewertet. Insbesondere das Vorhandensein von oligoklonalen Banden, die Anzahl der Leukozyten und die Proteinkonzentration im Liquor cerebrospinalis wurden erfasst.

3.4. Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchungen des Neurocraniums erfolgten an unterschiedlichen 1,5-Tesla-Magneten (GE Genesis Signa, GE Signa Excite, Philips Gyroscan ACS-NT, Siemens Avanto) mit Hilfe einer 8-Kanal-Kopfspule. Die Schichtdicke betrug zwischen drei bis fünf mm, der Abstand zwischen den Schichten 2,5 mm. Das Neurocranium wurde nach einem standardisierten Programm untersucht. In **Tabelle 2** sind die MRT-Daten wiedergegeben.

Tabelle 2: MRT-Gerätedaten.

Sequenz	TR	TE	ST	FOV	Matrix
T1	475	11	5	22	256x1192
T2	4625	85	5	22	256x224
Flair	8400	128	5	22	256x160
T1 KM	500	11	5	22	384x192

TE=Echozeit; TR=Repetitionzeit; FOV=*field of view*; ST=*slice thickness*; KM=Kontrastmittel; Flair=*fluid attenuated inversion recovery*

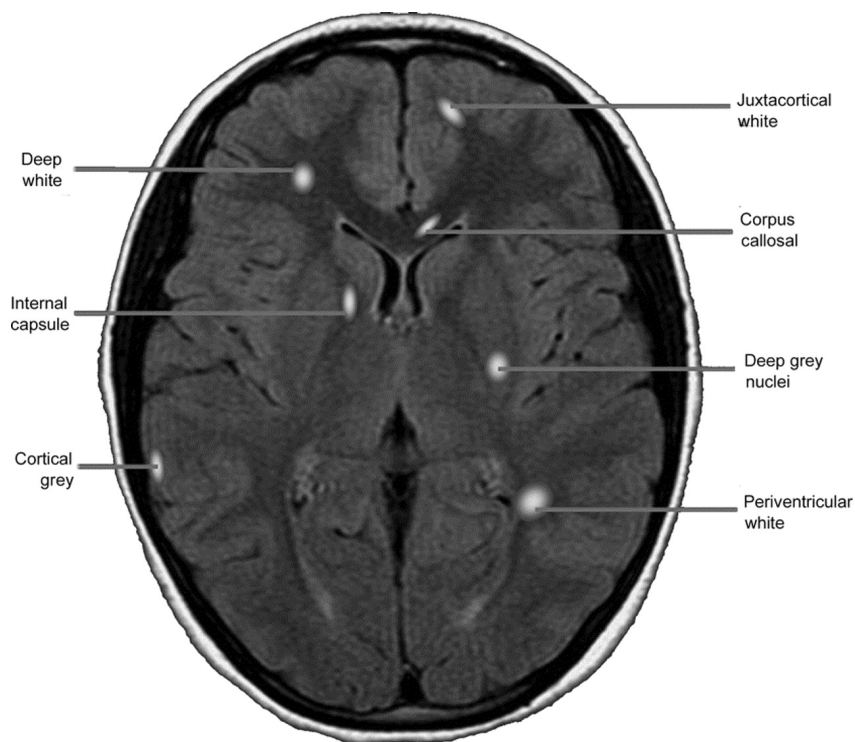
Die intravenöse Applikation des Kontrastmittels erfolgte manuell in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg Körpergewicht gefolgt von 10 ml isotoner Natriumchloridlösung (Natriumchloridlösung 0,9%, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Kinder unter zwei Jahren erhielten Dotarem^R, Kinder über zwei Jahren Dotarem^R, Magnevist^R oder Gadovist^R.

3.4.1. Bildanalyse

Alle MRT-Bilder wurden ohne Wissen über die dazugehörige Diagnose betrachtet. Die Bilder wurden mit dem Programm *General Electric - Picture Archiving and Communication System* betrachtet und die zerebralen Läsionen ausgemessen. Die Läsionen wurden in den axialen Aufnahmen sowohl in der T2- als auch in der Flair-

gewichteten Sequenz unabhängig voneinander erfasst. Es wurde der maximale Durchmesser der Läsion in der axialen Ebene ausgemessen. Reichten die Läsionen über mehrere Schichten, wurde jede Läsion in der Schicht ausgemessen, in welcher der Durchmesser am größten war. Aufgrund der besseren Erfassung wurden die Läsionen, die im Balken lokalisiert waren in der sagittalen Schnitfführung gemessen. Auch hier wurde der größte Durchmesser aus allen Schichten erfasst. An vorangegangenen Arbeiten orientiert, wurden die Läsionen verschiedenen Lokalisationen im ZNS zugeteilt [64, 68, 81]. Dazu zählten die kortikale graue Substanz, die tiefe weiße Substanz, die juxtakortikale weiße Substanz, die periventrikuläre weiße Substanz, der Corpus callosum, die Capsula interna, die tiefe graue Substanz (Thalamus, Nucleus caudatus, Globus Pallidum, Nucleus accumbens), das Mesencephalon, die Pons, das Cerebellum und die Medulla oblongata (**Abbildung 4**). Die Läsionen, die oberhalb des Ventrikels ohne sichtbaren Ventrikelschnitt vorlagen, wurden der weißen Substanz zugeteilt.

Abbildung 4: axiales MRT-Bild in Höhe der Seitenventrikel und der Basalganglien mit repräsentativen Beispielen von den häufigsten Lokalisationen der Läsionen [81].



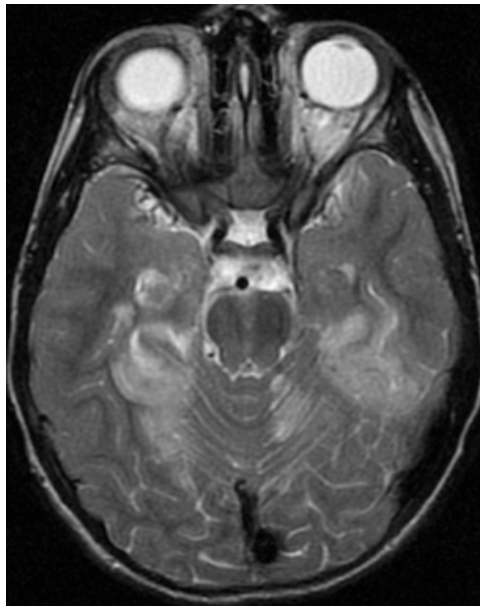
Die Läsionen, die aufgrund ihrer Größe mehrere Lokalisationen einnahmen, wurden als eine Läsion gezählt, aber den verschiedenen Orten zugeordnet. Des Weiteren wurden die Läsionen anhand ihrer Größe in kleine, mittlere und große Läsionen unterteilt. Dabei sind die kleinen Läsionen definiert als Läsionen mit einem Durchmesser von bis zu einem Zentimeter. Die mittleren Läsionen messen einen Durchmesser zwischen einem und zwei Zentimetern und die großen Läsionen weisen einen Durchmesser über zwei Zentimeter auf (**Tabelle 3**). Auch hier wurde die Größeneinteilung den verschiedenen Lokalisationen zugeordnet.

Tabelle 3: Einteilung der Läsionsgrößen.

Läsionsgröße	in cm
klein	< 1
mittel	1-2
groß	>2

Von den großen Läsionen abzugrenzen sind die diffusen Läsionen. Bei diffusen Läsionen handelt es sich um große Läsionen, die sich über mehrere Lokalisationen erstrecken und keine klare Abgrenzung zum gesunden Hirngewebe darstellten (**Abbildung 5**).

Abbildung 5: axiales MRT-Bild in T2-gewichteter Sequenz mit Darstellung einer diffusen Läsion.



Für jeden Patienten wurden somit sowohl die Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen sowie auch die Gesamtläsionslast erfasst. Zudem wurde die Anzahl der kleinen, mittleren und großen Läsionen insgesamt, sowie an den unterschiedlichen Lokalisationen für jeden Patienten zugeordnet.

Perivaskuläre Räume, die sich ebenfalls als Hyperintensitäten darstellen, mussten von den demyelinisierenden Läsionen abgegrenzt werden. Diese lassen sich einerseits durch den Vergleich der T2- zu der Flair-gewichteten Sequenz unterscheiden, wobei sich die perivaskulären Räume in der Flair-Sequenz als hypointense Läsion darstellen lassen.

Zusätzlich zu der T2- und Flair-gewichteten Sequenz wurde die T1-gewichtete Sequenz nach KM-Gabe beurteilt. Dabei wurden sowohl die KM-aufnehmenden Läsionen sowie die *black holes* erfasst und gezählt. Die KM-aufnehmenden Läsionen stellten sich in der T1-gewichteten Sequenz hyperintens dar. Die *black holes* sind hingegen hypointens. Zudem wurde untersucht, ob sowohl KM-aufnehmende Läsionen als auch Läsionen ohne eine Anreicherung in einer MRT-Aufnahme vorhanden sind, da das Vorhandensein beider bei den McDonald-Kriterien als ein Kriterium der zeitlichen Dissemination beschrieben wird [47]. Neben den initialen Bildern der CIS- und ADEM-

Patienten wurden überdies die MRT-Bilder der Kontrollgruppe nach dem oben genannten Schema ausgewertet und mit der CIS- und ADEM-Kohorte verglichen.

Die MRT-Bilder wurden stichprobenartig von einer Kinderradiologin mitbeurteilt.

3.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms *IBM SPSS Statistics 21*. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Fragestellungen wurde die gesamte Kohorte sowie die initiale ADEM- und CIS-Gruppe allgemein hinsichtlich des Geschlechts und des Alters verglichen. Der Vergleich des Alters zwischen der initialen ADEM- und CIS-Gruppe erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test, der des Geschlechts mit dem Exaktem Test nach Fisher. Die Beratung bei der statistischen Auswertung erfolgte durch Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz aus dem Institut für Biometrie und klinischer Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

3.5.1. Hauptfragestellung

3.5.1.1. Auswertung nach Callen et al.

Die Hauptfragestellung, die der Klärung der unterschiedlichen Lokalisationenverteilung der Läsionen zwischen den initialen CIS- und ADEM-Gruppen nachgehen soll, wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Dieses Testverfahren wurde gewählt, da es sich bei der Auswertung nicht um eine Normalverteilung handelt, die bei der geringen Fallzahl nicht vorausgesetzt werden kann, und außerdem keine gepaarten Stichproben vorliegen. Aufgrund der vielen Vergleiche der unterschiedlichen Lokalisationen wurde, um dem multiplen Testen entgegenzuwirken, zusätzlich eine Bonferroni-Korrektur angewandt.

Bei der Auswertung wurden bei jedem Patienten die Läsionslast der unterschiedlichen Lokalisationen sowie die Gesamtläsionslast erfasst. Die Auswertung orientierte sich an der Arbeit von Callen et al. [64]. Allerdings wurde nicht der Student-t-Test, der die Mittelwerte, sondern der Mann-Whitney-U-Test, der die Mediane miteinander vergleicht, angewandt, um den Einfluss der Ergebnisausreißer auf das Gesamtergebnis zu vermindern.

3.5.1.2. Auswertung nach Absoud et al.

Wie auch in der Studie von Absoud et al. wurde die Anzahl der Läsionen in drei Gruppen als Ordinalskala unterteilt (0 : geringe Läsionslast, 1: mittlere Läsionslast, 2: hohe Läsionslast) [68]. Die Läsionslast wurde an den verschiedenen Lokalisationen bestimmt. Abhängig von der Lokalisation wurde eine unterschiedliche Einteilung hinsichtlich der Anzahl der Läsionen vorgenommen. Zudem wurde die Gesamtläsionslast ermittelt (**Tabelle 4**). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 4: Einteilung nach Absoud et al. nach geringer, mittlerer und hoher Läsionslast [68].

Lokalisation/ Läsionslast	Juxta- kortikal	Corpus callosum	Tiefe graue Substanz	Peri- ventrikulär	Kortex	Tiefe weiße Substanz	Kleinhirn	Hirnstamm	Gesamt- läsionen
geringe	0	0	0	0	0	0	0	0	1-4
mittlere	1-4	1-2	1-2	1-4	>1	1-4	1-2	1-2	5-10
hohe	>4	>2	>2	>4		>4	>2	>2	>10

3.5.2. Sekundärfragestellungen

Die Sekundärfragestellungen, welche die Läsionsgröße, die Läsionsgröße an den unterschiedlichen Lokalisationen, die Kontrastmittelaufnahme der Läsionen, das Vorhandensein von *black holes*, Liquoruntersuchungen sowie klinische Symptome einbeziehen, wurden je nach Art der Variablen ausgewertet. Metrische Variablen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test, nominale Variablen mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher ausgewertet.

3.5.2.1. Läsionsgröße

Es wurden die Anzahl der unterschiedlichen Läsionsgrößen (klein, mittel, groß) (**Tabelle 3**) der initialen ADEM- und der CIS-Gruppe mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Hierbei wurde, wie auch in der Hauptfragestellung, eine Ordinalskala von geringer bis hoher Läsionslast (0, 1, 2) angelegt. In den unterschiedlichen Läsionsgrößen-Gruppen wurden die Anzahl der Läsionen in drei Gruppen unterteilt. In

der Gruppe mit den kleinen und mittleren Läsionsgrößen wurde eine ähnliche Einteilung wie in der Hauptfragestellung bei der Gesamtläsionslast gewählt: 0: geringe Läsionslast (weniger als fünf Läsionen), 1: mittlere Läsionslast (fünf bis zehn Läsionen), 2: hohe Läsionslast (mehr als zehn Läsionen). In der Gruppe mit der großen Läsionszahl erfolgte aufgrund der geringen Last eine andere Einteilung: 0: geringe Läsionslast (≤ 1 Läsion), 1: mittlere Läsionslast (zwei bis drei Läsionen), 2: hohe Läsionslast (mehr als drei Läsionen) (**Tabelle 5**). Zudem wurde, da in der Literatur vermehrt von großen Läsionen bei den ADEM-Patienten berichtet wird, das Vorhandensein von großen Läsionen sowohl bei der initialen ADEM- als auch bei der CIS-Gruppe erfasst und mit dem Exakten Test nach Fisher verglichen. Dies wird in der oben aufgeführten Untersuchung der Läsionslast nicht berücksichtigt.

Tabelle 5: Einteilung der Läsionslast nach Läsionsgröße.

Läsionsgröße/ Läsionslast	klein (<1cm)	mittel (1-2 cm)	groß (> 2 cm)
geringe	< 5	< 5	≤ 1
mittlere	5-10	5-10	2-3
hohe	> 10	> 10	> 3

3.5.2.2. Läsionsgrößen an den unterschiedlichen Lokalisationen

Es wurde die prozentuale Verteilung der Läsionsgrößen-Gruppe (klein, mittel und groß) an den unterschiedlichen Lokalisationen der initialen ADEM- und CIS- Gruppe verglichen

3.5.2.3. Kontrastmittelaufnahme und *black holes*

Das Vorhandensein von KM-aufnehmenden Läsionen und *black holes* wurde mit dem Exakten Test nach Fisher ausgewertet. Ein ADEM- sowie ein CIS-Patient hatten keine Untersuchung mit KM erhalten, sodass für diesen Vergleich nur 19 ADEM- und 35 CIS-Patienten zur Verfügung standen.

3.5.2.4. Liquor cerebrospinalis

In der initialen ADEM- und CIS-Gruppe wurde aufgrund der nominalen Fragestellung und dem kleinen Stichprobenumfang das Vorhandensein von OKB im Liquor cerebrospinalis mit dem Exakten Test nach Fisher ermittelt. Bei zwei ADEM-Patienten wurde bei der Erstvorstellung ihrer Symptome keine Liquorpunktion durchgeführt, sodass diese aus der Wertung herausgenommen werden mussten. Die Anzahl der Leukozyten und die Proteinkonzentration im Liquor cerebrospinalis der Patientengruppen wurden mit einem Medianvergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests erfasst.

3.5.2.5. Klinische Symptome

Der Vergleich der Symptome der Patientengruppen erfolgte mittels dem Exakten Test nach Fisher.

3.5.2.6. Vergleich der vier Gruppen bezüglich der Hauptfragestellung

Neben dem Hauptvergleich der initialen CIS- und ADEM-Kohorte wurde zudem ein Vergleich zwischen den oben bereits erwähnten vier Gruppen für die Hauptfragestellung durchgeführt. Insbesondere wurde der Vergleich zwischen der CIS-MS- mit der ADEM-ADEM-Gruppe, der CIS-MS- mit der ADEM-MS-Gruppe, der CIS-CIS- mit der CIS-MS-Gruppe und der ADEM-ADEM- mit der ADEM-MS-Gruppe vorgenommen. Die Einteilung orientierte sich wie bei der Hauptfragestellung nach der Arbeit von Absoud et al. [68]. Auch hier wurde für die statistische Auswertung der Mann-Whitney-U-Test gewählt.

3.5.3. Signifikanz

Der Test der Hauptfragestellung wurde aufgrund der Bonferroni-Korrektur statt bei $p < 0,05$ bei $p < 0,0042$ bei der Auswertung nach Callen et al. und $p < 0,0056$ bei der Auswertung nach Absoud et al. als statistisch signifikant bewertet [64, 68]. Bei den Sekundärfragestellungen gab der p Wert $< 0,05$ eine Signifikanz an. Dabei wurde stets

die zweiseitige Signifikanz genommen, da nur ungerichtete Hypothesen bestehen.

3.5.4. Kontrollgruppe

Die statistische Auswertung zwischen der Kontrollgruppe und der CIS- und ADEM-Kohorte wurde mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt, da es sich hierbei um gepaarte Stichproben handelt. Auch hier kann bei der zugrundeliegenden Stichprobe nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeine Beschreibung der Kohorten

4.1.1. Patientenkohorte

Die zu Beginn der Studie durchgeführte Suche nach den oben genannten Stichwörtern im Radiologie-Informationssystem der Charité lieferte 5339 Patienten. Von diesen wurden aufgrund der beschriebenen Auswahlkriterien 56 Kinder in die Kohorte eingeschlossen. 20 Patienten erhielten nach Analyse der klinischen Symptome und der MRT die Primärdiagnose ADEM und 36 Patienten die Primärdiagnose CIS. Es konnte keinem Patienten die initiale Diagnose einer MS zugeteilt werden. Die endgültige Diagnose, die nach den Kriterien von Krupp et al. vergeben wurde, ergab bei diesen Patienten in 15 Fällen eine ADEM, in 37 Fällen eine MS und in vier Fällen ein CIS [58]. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 11,05 Jahren ($SD \pm 4,49$). Die weiblichen Patienten hatten initial ein Durchschnittsalter von 12,40 Jahren, bei den männlichen Studienteilnehmern ergab sich ein Durchschnittsalter von 9,50 Jahren. Die Geschlechterverteilung aller Patienten betrug von Jungen im Verhältnis zu Mädchen 1,15:1. 30 Mädchen und 26 Jungen wurden in die Studie eingeschlossen. Bei Kindern unter zehn Jahren ergab sich ein Mädchen-zu-Jungen-Verhältnis von 0,36:1 und bei Kindern über zehn Jahren ein Verhältnis von 2,08:1.

Die Ergebnisse der Primärdiagnose-Gruppen ADEM und CIS werden zunächst beschrieben. Die demographischen Merkmale der beiden Gruppen finden sich in der **Tabelle 6** wieder.

Kinder mit einer initialen ADEM waren jünger als Kinder mit einem CIS ($p < 0,001$; Medianvergleich). 70% der ADEM-Patienten und 13,9% der CIS-Patienten waren unter zehn Jahre alt. In der ADEM-Gruppe lag das Verhältnis der Mädchen zu den Jungen bei 0,66:1 im Gegensatz zu der CIS-Gruppe, in der mehr Mädchen als Jungen ($w:m = 1,57:1$) vertreten waren.

Tabelle 6: Alter und Geschlecht der initialen ADEM- und CIS-Kohorte.

Erkrankung	CIS	ADEM
Patientenanzahl	36	20
Geschlecht:		
weiblich	22	3
männlich	14	17
Alter:		
<10 Jahre	5	14
>10 Jahre	31	6
Median (Jahre)	14	7

4.1.2. Kontrollkohorte

Die Stichwortsuche für die Kontrolle ergab 1631 Patienten. Von diesen wurde nach den beschriebenen Auswahlkriterien jedem Patienten, außer einem zehn Monate alten Jungen, ein Kontrollkind gleichen Alters und Geschlechts zugeordnet. Die Verteilung der Erkrankungen der Kontrollpatienten beschreibt **Tabelle 7**.

Tabelle 7: Erkrankungen der Kontrollpatienten.

Erkrankung	Anzahl der Patienten
unspezifische Kopfschmerzen	27
psychosomatische Störungen	4
Migräne	7
Krampfanfall	5
Lupus erythematodes	2
Entwicklungsstörungen	5
Asperger-Syndrom	1
Dandy-Walker-Syndrom	1
Esophorie	1
Sturz	2

4.2. Lokalisationsverteilung und Läsionsanzahl

Das Ziel der Hauptfragestellung war es, die Verteilung der Läsionen bezogen auf die verschiedenen Lokalisationen innerhalb der Primärdiagnosegruppen CIS und ADEM zu

erfassen. Die Datenakquise und die statistische Auswertung wurden zunächst am Beispiel der Arbeit von Callen et al. vorgenommen [64]. Um Ausreißern besser entgegenwirken zu können, wurden jedoch anstelle der Mittelwerte die Mediane verglichen. Vergleicht man die Lokalisation der Läsionen der CIS- mit der der ADEM-Gruppe, so bestehen statistisch signifikante Unterschiede. Dabei ergab sich, dass Patienten mit einem CIS im Corpus callosum mehr Läsionen aufwiesen als die Patienten mit einer initialen ADEM ($p=0,004$). ADEM-Patienten hingegen wiesen mehr Läsionen in der tiefen grauen Substanz ($p=0,002$) und im Kortex ($p=0,001$) als die CIS-Patienten auf. Zu erwähnen ist, dass lediglich bei zwei der 36 CIS-Patienten Läsionen im Kortex zu finden waren. In den weiteren Lokalisationen sowie bei der Gesamtläsionsanzahl konnten keine signifikanten Unterschiede festgemacht werden (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Lokalisationsverteilung der initialen CIS- und ADEM-Patienten.

Nach Callen et al. von 2009			
Lokalisation	Initiale Erkrankung	Median	Signifikanz (p)
Juxtakortikal	CIS	4	0,263
	ADEM	1	
Corpus callosum	CIS	1	0,004*
	ADEM	0	
Tiefe graue Substanz	CIS	0	0,002*
	ADEM	1	
Periventrikulär	CIS	2	0,031
	ADEM	0	
Cortex	CIS	0	0,001*
	ADEM	0	
Capsula interna	CIS	0	0,261
	ADEM	0	
Tiefe weiße Substanz	CIS	2	0,017
	ADEM	0,5	
Cerebellum	CIS	0	0,065
	ADEM	0	
Mesencephalon	CIS	0	0,855
	ADEM	0	
Pons	CIS	0	0,418
	ADEM	0	
Medulla	CIS	0	0,210
	ADEM	0	
Gesamtläsionsanzahl	CIS	10,5	0,142
	ADEM	6	

* signifikant bei $p < 0,0041$ ($p < 0,05$ mit Bonferroni-Korrektur für zwölf Vergleiche).

Orientiert an der Arbeit von Absoud [68], bei der eine Ordinalskala angelegt wurde, ergab sich, dass die CIS-Patienten signifikant mehr Läsionen in dem Corpus callosum und ADEM-Patienten signifikant mehr Läsionen im Kortex aufwiesen. In den anderen Lokalisationen sowie hinsichtlich der Gesamtläsionslast sind keine signifikanten Unterschiede nachzuweisen. Die gesamten Ergebnisse sind in der **Tabelle 9** zusammengefasst.

Tabelle 9: Lokalisationsverteilung sowie Anzahl der Läsionen der initialen CIS- und ADEM-Patienten anhand einer Ordinalskalierung.

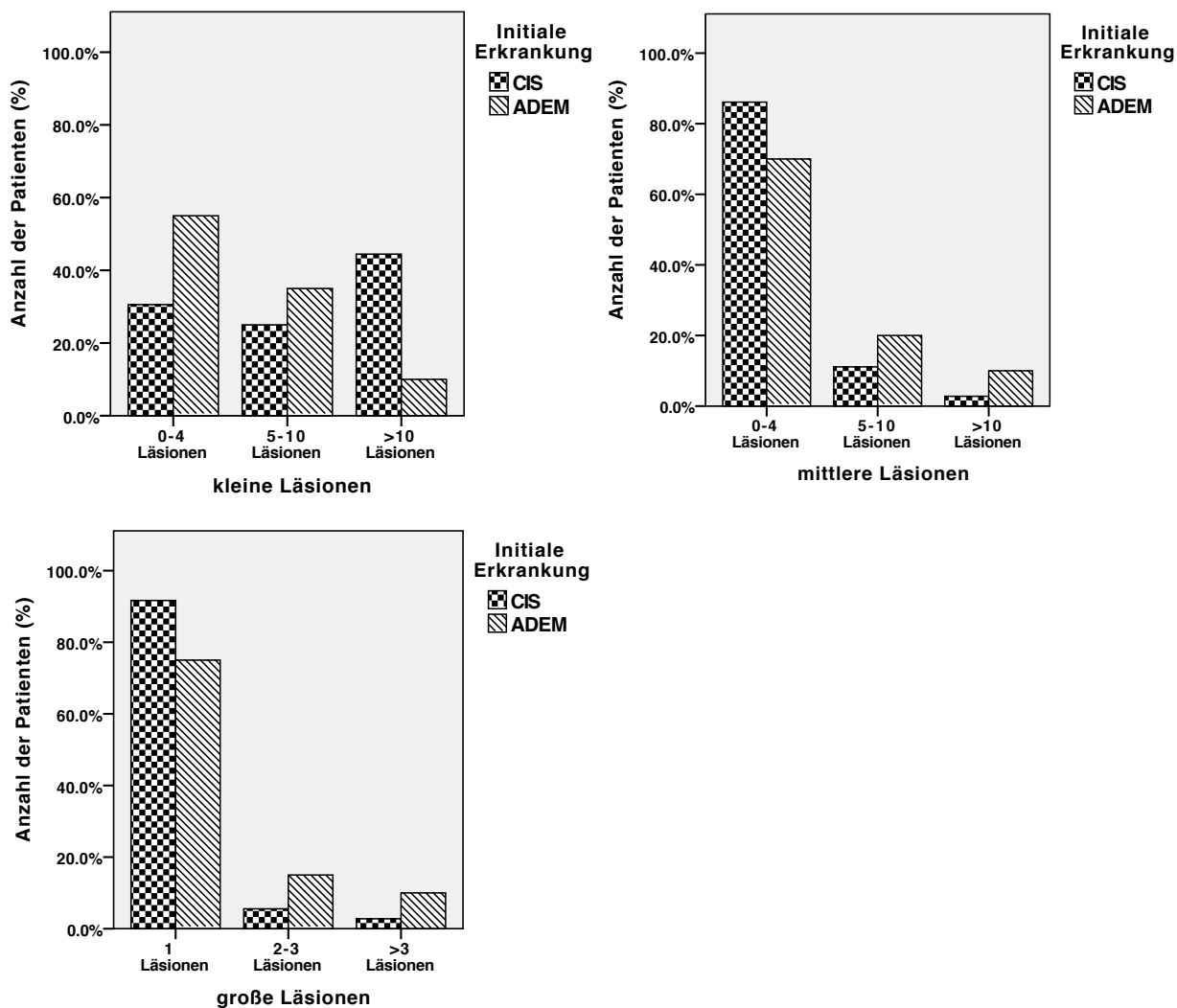
Nach Absoud et al. von 2012			
	CIS (n=36)	ADEM (n=20)	Signifikanz (p)
Juxtacortical			0,215
0 Läsionen	5	5	
1-4 Läsionen	15	9	
> 4 Läsionen	16	6	
Corpus Callosum			0,002*
0 Läsionen	16	17	
1-2 Läsionen	14	3	
> 2 Läsionen	6	0	
Tiefe graue Substanz			0,007
0 Läsionen	24	6	
1-2 Läsionen	9	9	
> 2 Läsionen	3	5	
Periventriculär			0,041
0 Läsionen	12	11	
1-4 Läsionen	14	8	
> 4 Läsionen	10	1	
Kortex			0,000*
0 Läsionen	34	11	
≥ 1 Läsionen	2	9	
Tiefe weiße Substanz			0,032
0 Läsionen	11	10	
1-4 Läsionen	16	10	
> 4 Läsionen	9	0	
Kleinhirn			0,067
0 Läsionen	24	18	
1-2 Läsionen	9	1	
> 2 Läsionen	3	1	
Hirnstamm			0,170
0 Läsionen	20	15	
1-2 Läsionen	10	3	
> 2 Läsionen	6	2	
T2 Gesamtläsionen			0,119
1-4 Läsionen	9	7	
5-10 Läsionen	9	8	
> 10 Läsionen	18	5	

* signifikant $p < 0,0056$ ($p < 0,05$ mit Bonferroni-Korrektur für neun Vergleiche).

4.3. Größenverteilung

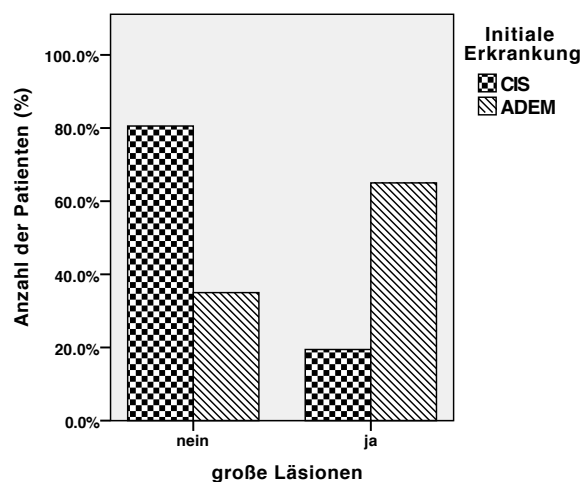
Im Folgenden werden die Ergebnisse der Sekundärfragestellungen aufgezeigt. Darunter fällt der Vergleich der Läsionsgröße zwischen der initialen CIS- und ADEM-Kohorte. Vergleicht man die Anzahl der Läsionen zwischen CIS- und ADEM-Patienten, zeigt sich, dass CIS-Patienten signifikant häufiger kleine Läsionen in der MRT aufwiesen als ADEM-Patienten ($p=0,014$). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der mittleren und großen Läsionen in beiden Patientengruppen (mittel $p=0,138$; groß $p=0,089$) (**Abbildung 6**).

Abbildung 6: Anzahl der großen, mittleren und kleinen Läsionen der CIS- und ADEM-Patienten.



Bei dem Vergleich der initialen ADEM- und CIS-Gruppe hinsichtlich des Vorhandenseins von großen Läsionen wiesen die ADEM-Patienten signifikant häufiger eine große Läsion als die CIS-Patienten ($p=0,001$) auf. Während von 20 ADEM-Patienten 13 mindestens eine große Läsion in der MRT hatten, hatten bei 36 CIS-Patienten lediglich sieben eine große Läsion (**Abbildung 7**).

Abbildung 7: Anzahl großer Läsionen der CIS- und ADEM-Patienten.



4.4. Kombination aus Lokalisation und Größe der Läsionen

In dieser Fragestellung wurde die Verteilung der Läsionsgrößen an den unterschiedlichen Lokalisationen bei den CIS- und ADEM-Patienten untersucht. Alle Läsionen der CIS- und ADEM-Patienten waren, unabhängig von ihrer Größe, am häufigsten juxtakortikal lokalisiert. Die weiteren Lokalisationshäufigkeiten der Läsionen unterscheiden sich bei den CIS- und ADEM-Patienten:

Die Läsionen der ADEM-Patienten lagen, unabhängig von der Größe, in absteigender Häufigkeit im Kortex und in der tiefen grauen Substanz. Die Lokalisationshäufigkeit der Läsionen der CIS-Patienten war abhängig von der Größe der Läsionen. Große Läsionen der CIS-Patienten lagen in absteigender Häufigkeit im Kortex und der tiefen weißen Substanz sowie im periventrikulären Raum. Mittlere Läsionen der CIS-Patienten lagen in absteigender Häufigkeit im periventrikulären Raum und in der tiefen weißen Substanz, kleine Läsionen der CIS-Patienten in absteigender Häufigkeit in der tiefen

weißen Substanz und im periventrikulären Raum (**Tabelle 10**).

Tabelle 10: Korrelation zwischen der Lokalisation und der Größe der Läsionen für CIS- und ADEM-Gruppe. a) für die CIS-Kohorte, b) für die ADEM-Kohorte.

a)

Größe der Läsionen/ Lokalisation	groß (≥ 2 cm) Anzahl	groß in %	mittel (1-2 cm) Anzahl	mittel in %	klein (≤ 1 cm) Anzahl	klein in %
Juxtakortikal	10	47,62	32	39,02	281	46,14
Corpus callosum	0	0,00	2	2,44	64	10,51
Tiefe graue Substanz	0	0,00	1	1,22	16	2,63
Periventrikulär	2	9,52	24	29,27	91	14,94
Cortex	3	14,29	0	0,00	2	0,33
Tiefe weiße Substanz	3	14,29	12	14,63	99	16,26
Cerebellum	1	4,76	7	8,54	21	3,45
Mesencephalon	1	4,76	0	0,00	4	0,66
Pons	1	4,76	4	4,88	25	4,11
Medulla	0	0,00	0	0,00	6	0,99
Insgesamt	21		82		609	

b)

Größe der Läsionen/ Lokalisation	groß (≥ 2 cm) Anzahl	groß in %	mittel (1-2 cm) Anzahl	mittel in %	klein (≤ 1 cm) Anzahl	klein in %
Juxtacortical	22	37,29	87	44,16	73	51,05
Corpus callosum	0	0,00	1	0,51	4	2,80
Tiefe graue Substanz	5	8,47	20	10,15	21	14,69
Perivaskulär	3	5,08	7	3,55	3	2,10
Kortex	20	33,90	72	36,55	25	17,48
Tiefe weiße Substanz	3	5,08	3	1,52	9	6,29
Kleinhirn	1	1,69	4	2,03	2	1,40
Mesencephalon	3	5,08	0	0,00	1	0,70
Pons	2	3,39	2	1,02	5	3,50
Medulla	0	0,00	1	0,51	0	0,00
Insgesamt	59		197		143	

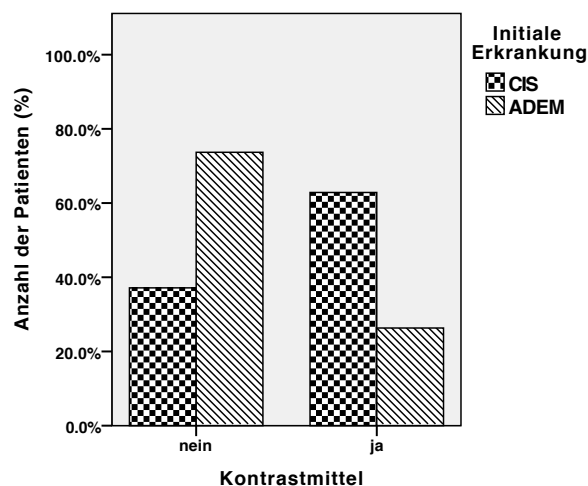
	1. Stelle
	2. Stelle
	3. Stelle

4.5. Kontrastmittelaufnahme und *black holes*

Untersucht man das Vorhandensein von KM-aufnehmenden Läsionen, so kann ein signifikanter Unterschied ($p=0,021$) zwischen der initialen CIS- sowie ADEM-Gruppe

gefunden werden. 62,9% der CIS-Patienten wiesen im Vergleich zu 26,2% der ADEM-Patienten in den MRT-Bildern eine KM-Aufnahme auf (**Abbildung 8**).

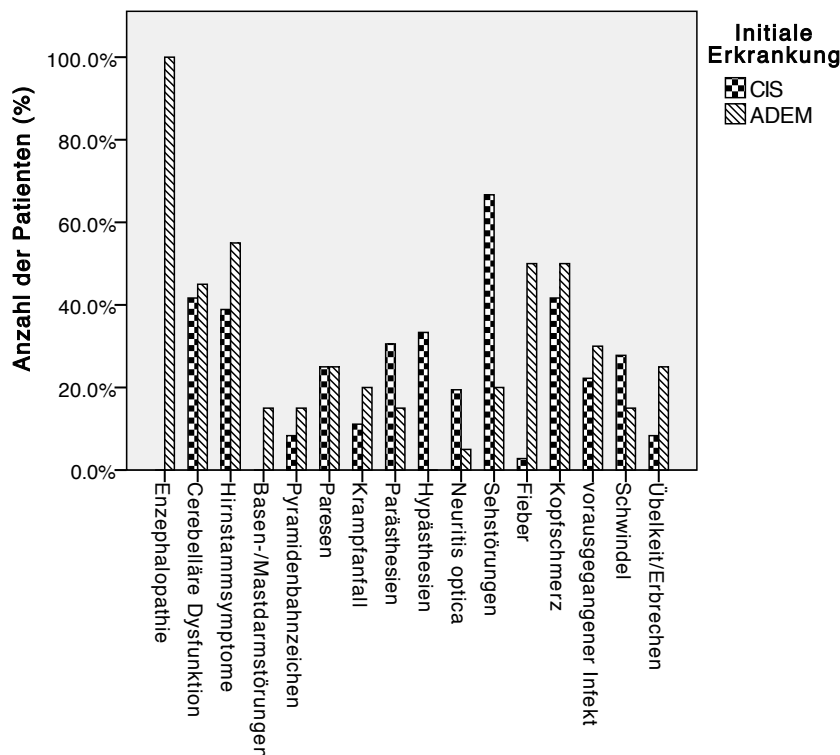
Abbildung 8: KM-Aufnahme der Läsionen der CIS- und ADEM-Patienten.



Hinsichtlich des Vorhandenseins der *black holes* konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. 5,7% der CIS- und 4,8% der ADEM-Patienten wiesen im initialen Bild *black holes* auf ($p=1,0$).

4.6. Klinische Symptome

Bei den Erstsymptomen, die bei den Kindern aufgetreten sind, zeigte sich, dass die CIS-Patienten signifikant häufiger an Hypästhesien ($p=0,005$) und Sehstörungen ($p=0,002$) litten. Die ADEM-Patienten hingegen klagten signifikant häufiger über Fieber ($p<0,001$) und Blasen- / Mastdarmstörungen ($p=0,041$). Die Enzephalopathie ist per definitionem bei allen ADEM-Patienten vorhanden (**Abbildung 9**). Zerebrale Dysfunktionen, Paresen, Kopfschmerzen sowie auch ein vorausgehender Infekt bei Krankheitsbeginn treten annähernd gleichhäufig in beiden Gruppen auf.

Abbildung 9: Symptome der initialen CIS- und ADEM-Patienten.

4.7. Untersuchung des Liquor cerebrospinalis

Es zeigte sich, dass die CIS-Patienten häufiger OKB im Liquor cerebrospinalis aufwiesen als die Patienten der ADEM-Gruppe. Initial konnten bei 78% der CIS-Patienten und bei 27% der ADEM-Patienten OKB ($p=0,001$) nachgewiesen werden. Hingegen konnten bei der Leukozytenanzahl ($p=0,851$), der Proteinkonzentration ($p=0,659$) sowie bei dem Vorhandensein von Plasmazellen ($p=0,334$) im Liquor cerebrospinalis keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

4.8. Vergleich der vier Gruppen

Der Vergleich der vier zu Beginn beschriebenen Gruppen CIS-MS, CIS-CIS, ADEM-MS und ADEM-ADEM brachte weitere signifikante Unterschiede hervor. Der Vergleich zwischen der ADEM-ADEM- und der CIS-MS-Gruppe zeigte, dass die CIS-MS-Gruppe signifikant mehr Läsionen im Corpus callosum sowie in der tiefen weißen Substanz

aufwies. Die ADEM-ADEM-Gruppe hingegen wies im Kortex mehr Läsionen auf (**Tabelle 11**).

Tabelle 11: Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen der CIS-MS- und ADEM-ADEM-Gruppe.

	CIS-MS(n=32)	ADEM-ADEM (n=15)	Signifikanz (p)
Juxtakortikal			0,066
0 Läsionen	3	5	
1-4 Läsionen	14	6	
> 4 Läsionen	15	4	
Corpus Callosum			0,001*
0 Läsionen	12	14	
1-2 Läsionen	14	1	
> 2 Läsionen	6	0	
Tiefe graue Substanz			0,037
0 Läsionen	22	6	
1-2 Läsionen	8	5	
> 2 Läsionen	2	4	
Periventrikulär			0,015
0 Läsionen	10	11	
1-4 Läsionen	12	8	
> 4 Läsionen	10	1	
Cortex			0,005*
0 Läsionen	30	9	
≥ 1 Läsionen	2	6	
Tiefe weiße Substanz			0,006*
0 Läsionen	8	9	
1-4 Läsionen	15	6	
> 4 Läsionen	9	0	
Cerebellum			0,087
0 Läsionen	22	14	
1-2 Läsionen	7	0	
> 2 Läsionen	3	1	
Hirnstamm			0,082
0 Läsionen	17	12	
1-2 Läsionen	9	2	
> 2 Läsionen	6	1	

*signifikant $p < 0,0063$ ($p < 0,05$ mit Bonferroni-Korrektur für acht Vergleiche).

Zwischen den Gruppen CIS-MS und ADEM-MS war ein Unterschied hinsichtlich der Anzahl der Läsionen an den unterschiedlichen Lokalisationen auszumachen. Die Läsionen der ADEM-MS-Patientengruppe lagen signifikant häufiger in der tiefen grauen Substanz und im Kortex als bei Patienten der CIS-MS-Gruppe (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen der CIS-MS- und ADEM-MS-Gruppe.

	CIS-MS (n=32)	ADEM-MS (n=5)	Signifikanz (p)
Juxtakortikal			0,961
0 Läsionen	3	0	
1-4 Läsionen	14	3	
> 4 Läsionen	15	2	
Corpus Callosum			0,247
0 Läsionen	12	3	
1-2 Läsionen	14	2	
> 2 Läsionen	6	0	
Tiefe graue Substanz			0,005*
0 Läsionen	22	0	
1-2 Läsionen	8	4	
> 2 Läsionen	2	1	
Periventrikulär			0,604
0 Läsionen	10	2	
1-4 Läsionen	12	2	
> 4 Läsionen	10	1	
Cortex			0,001*
0 Läsionen	30	2	
≥ 1 Läsionen	2	3	
Tiefe weiße Substanz			0,496
0 Läsionen	8	1	
1-4 Läsionen	15	4	
> 4 Läsionen	9	0	
Cerebellum			0,561
0 Läsionen	22	4	
1-2 Läsionen	7	1	
> 2 Läsionen	3	0	
Hirnstamm			0,844
0 Läsionen	17	3	
1-2 Läsionen	9	1	
> 2 Läsionen	6	1	

*signifikant $p < 0,0063$ ($p < 0,05$ mit Bonferroni-Korrektur für acht Vergleiche).

Bei dem Vergleich der Gruppen ADEM-ADEM und ADEM-MS konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen festgestellt werden (**Tabelle 13**).

Tabelle 13: Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen der ADEM-ADEM- und der ADEM-MS-Gruppe.

	ADEM-ADEM (n=15)	ADEM-MS (n=5)	Signifikanz (p)
Juxtakortikal			0,242
0 Läsionen	5	0	
1-4 Läsionen	6	3	
> 4 Läsionen	4	2	
Corpus Callosum			0,078
0 Läsionen	14	3	
1-2 Läsionen	1	2	
> 2 Läsionen	0	0	
Tiefe graue Substanz			0,374
0 Läsionen	6	0	
1-2 Läsionen	5	4	
> 2 Läsionen	4	1	
Periventrikulär			0,297
0 Läsionen	8	2	
1-4 Läsionen	6	2	
> 4 Läsionen	0	1	
Cortex			0,448
0 Läsionen	9	2	
≥ 1 Läsionen	6	3	
Tiefe weiße Substanz			0,131
0 Läsionen	9	1	
1-4 Läsionen	6	4	
> 4 Läsionen	0	0	
Cerebellum			0,451
0 Läsionen	14	4	
1-2 Läsionen	0	1	
> 2 Läsionen	1	0	
Hirnstamm			0,357
0 Läsionen	12	3	
1-2 Läsionen	2	1	
> 2 Läsionen	1	1	

* signifikant $p < 0,0063$ ($p < 0,05$ mit Bonferroni-Korrektur für acht Vergleiche).

Vergleicht man die Anzahl der Läsionen an verschiedenen Lokalisationen der CIS-MS- und der CIS-CIS-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. (Tabelle 14).

Tabelle 14: Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen der CIS-MS- und der CIS-CIS-Gruppe.

	CIS-MS (n=32)	CIS-CIS (n=4)	Signifikanz (p)
Juxtakortikal			0,145
0 Läsionen	3	2	
1-4 Läsionen	14	1	
> 4 Läsionen	15	1	
Corpus Callosum			0,029
0 Läsionen	12	4	
1-2 Läsionen	14	0	
> 2 Läsionen	6	0	
Tiefe graue Substanz			0,363
0 Läsionen	22	2	
1-2 Läsionen	8	1	
> 2 Läsionen	2	1	
Periventrikulär			0,239
0 Läsionen	10	2	
1-4 Läsionen	12	2	
> 4 Läsionen	10	0	
Cortex			0,612
0 Läsionen	30	4	
≥ 1 Läsionen	2	0	
Tiefe weiße Substanz			0,049
0 Läsionen	8	3	
1-4 Läsionen	15	1	
> 4 Läsionen	9	0	
Cerebellum			0,585
0 Läsionen	22	2	
1-2 Läsionen	7	2	
> 2 Läsionen	3	0	
Hirnstamm			0,340
0 Läsionen	17	3	
1-2 Läsionen	9	1	
> 2 Läsionen	6	0	

*signifikant $p < 0,0063$ ($p < 0,05$ mit Bonferroni-Korrektur für acht Vergleiche).

4.9. Vergleich der beiden Krankheitsgruppen mit ihrer jeweiligen Kontrollgruppe

Der Vergleich des Patientenkollektivs mit der Kontrollgruppe, bei dem die Lokalisationsverteilung der Läsionen untersucht wurde, zeigte bei allen Lokalisationen signifikante Unterschiede. Die Kontrollpatienten hatten im Vergleich zu der Patientenkohorte in allen Lokalisationen weniger Läsionen. Bei den Kontrollpatienten sind hauptsächlich juxtakortikale Läsionen vorzufinden (**Tabelle 15**).

Tabelle 15: Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen der Gesamtkohorte und der Kontrollgruppe.

	Kohorte (n=55)	Kontrolle (n=55)	Signifikanz (p)
Juxtakortikal			0,004*
0 Läsionen	10	18	
1-4 Läsionen	23	32	
> 4 Läsionen	22	5	
Corpus Callosum			<0,001*
0 Läsionen	32	54	
1-2 Läsionen	17	1	
> 2 Läsionen	6	0	
Tiefe graue Substanz			<0,001*
0 Läsionen	29	52	
1-2 Läsionen	18	2	
> 2 Läsionen	8	1	
Periventrikulär			<0,001*
0 Läsionen	22	43	
1-4 Läsionen	22	11	
> 4 Läsionen	11	1	
Cortex			0,001*
0 Läsionen	44	55	
≥ 1 Läsionen	11	0	
Tiefe weiße Substanz			<0,001*
0 Läsionen	20	44	
1-4 Läsionen	26	11	
> 4 Läsionen	9	0	
Cerebellum			0,001*
0 Läsionen	41	55	
1-2 Läsionen	10	0	
> 2 Läsionen	4	0	
Hirnstamm			<0,001*
0 Läsionen	34	54	
1-2 Läsionen	13	1	
> 2 Läsionen	8	0	

*signifikant $p < 0,0063$ ($p < 0,05$ mit Bonferroni-Korrektur für acht Vergleiche).

5. Diskussion

Die im Kindesalter auftretenden demyelinisierenden Erkrankungen können anhand ihrer klinischen Symptome alleine selten differenziert werden. Auch das Erscheinungsbild in der MRT lässt keine alleinige Diagnose zu, da sowohl bei Kindern mit einer akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis als auch bei solchen mit einer MS intrazerebrale Läsionen auftreten können. In verschiedenen Arbeiten wurde vermutet, dass die Lokalisation und die Größe der demyelinisierenden Läsionen möglicherweise ein Unterscheidungsmerkmal der beiden Patientengruppen sein könnten [64, 68]. Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob sich im vorliegenden Patientengut die demyelinisierenden Erkrankungen CIS, ADEM und MS zu Beginn der Erkrankung hinsichtlich der primären MRT-Bilder sowie auch in den initialen Symptomen und der Liquoruntersuchungen unterscheiden.

Zunächst soll die Hauptfragestellung, die die Unterschiede in den ersten MRT-Bildern bei MS und ADEM-Patienten hinsichtlich der Lokalisation und Anzahl der Läsionen umfasst, erörtert werden. Im Weiteren wird unter anderem auf die Größe der Läsionen, die Kontrastmittelanreicherung und *black holes*, das klinische Erscheinungsbild sowie Liquorbefunde eingegangen. Die Patientengruppen wurden im Gegensatz zu den bereits veröffentlichten Studien nicht anhand der Primärdiagnose ADEM und CIS/MS differenziert, sondern hinsichtlich ihrer primären und im Verlauf endgültigen Diagnose in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Hierbei entstanden vier verschiedene Gruppen: CIS-MS, CIS-CIS, ADEM-ADEM, ADEM-MS, die ebenfalls hinsichtlich der Verteilung der Läsionen in den initialen MRT-Bildern untersucht wurden. Zudem wurde das MRT-Erscheinungsbild bei CIS- und ADEM-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Normalkollektiv) hinsichtlich der Verteilung der Läsionen detailliert ausgewertet.

Die Ergebnisse zeigen ein unterschiedliches Erkrankungsalter der Kinder mit einer ADEM und einem CIS. Es zeigt sich, dass ADEM-Patienten jünger sind als die Patienten mit der Diagnose CIS. 70% der Kinder, die an einer ADEM erkrankten, waren unter zehn Jahre alt, hingegen es bei den CIS-Patienten 13,1 % waren. Andere Studien kamen zu demselben Ergebnis [53, 68]. Der Alters-Median der ADEM-Patienten lag bei sieben Jahren sowie bei den CIS-Patienten bei 14 Jahren. Diese Ergebnisse lassen sich mit anderen Studie vergleichen (ADEM: Median 5,3 Jahre, CIS: Median 12,8 Jahre) [68]. Die Manifestation der unterschiedlichen demyelinisierenden Erkrankungen

beim Kind scheint somit abhängig vom Alter des Kindes zu sein. Innerhalb der ersten Lebensdekade erkranken Kinder mit einer größeren Wahrscheinlichkeit an einer ADEM, nach dem zehnten Lebensjahr erkranken sie häufiger an einem CIS.

Auch das Geschlechterverhältnis der erkrankten Kinder war in beiden Gruppen unterschiedlich. Jungen in allen Altersstufen erkrankten häufiger, in einem Verhältnis von 1:0,66, an einer ADEM als Mädchen. Die erhöhte Inzidenz einer ADEM-Erkrankung bei Jungen ist bereits in anderen Studien beschrieben worden [65]. An einem CIS erkranken hingegen häufiger Mädchen als Jungen, mit einem Geschlechterverhältnis von 1,57:1. Betrachtet man die Geschlechterverteilung der ADEM- und CIS-Inzidenz altersabhängig, so zeigen sich, ebenso wie in anderen Studien, die geschlechtsspezifischen Unterschiede in den ersten beiden Lebensdekaden [68]. Zusammenfassend lässt sich hinsichtlich des Verhältnisses des Alters und des Geschlechts aussagen, dass ADEM-Patienten vor allem Jungen unter zehn Jahre sind. Von einem CIS sind vor allem Patienten über zehn Jahre weiblichen Geschlechts betroffen.

Um die Hauptfragestellung zu beantworten, ob die Lokalisation der Läsionen und die Gesamtanzahl der Läsionen in den initialen MRT-Bildern eine Differenzierung zwischen einer ADEM und einem CIS zulässt, wurden die Rohdaten mit Hilfe von unterschiedlichen statistischen Tests ausgewertet. Die erste Auswertung der zwei Patientengruppen orientierte sich an der Arbeit von Callen et al. [64]. Zunächst wurde die Lokalisation der Läsionen erfasst. Hierbei wurde die Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen zwischen den beiden Patientengruppen verglichen. Aufgrund der ungleichmäßigen Läsionsverteilung innerhalb der Patienten wurde anders als in der Arbeit von Callen et al. nicht der t-Test sondern der Mann-Whitney-U-Test angewandt [64]. Einzelne Patienten wiesen sehr viele Läsionen in einer Lokalisation auf. Beim Vergleich der Mittelwerte der Läsionslast wäre bei Anwendung des t-Tests eine zu hohe Gewichtung zu Gunsten einzelner Patienten zu erwarten, was zu einer verfälschten Signifikanz bestimmter Lokalisationen geführt hätte. Aus diesem Grund wurde zur Auswertung der Läsionslast der Mann-Whitney-U-Test angewandt, der die Mediane der Läsionen der unterschiedlichen Lokalisationen vergleicht. Nach der Auswertung zeigt sich jedoch, dass auch der Medianvergleich der Patientenkohorte zu Schwierigkeiten bei der Auswertung führt. Betrachtet man zum Beispiel die Anzahl der Läsionen im Bereich des Kortex in der initialen ADEM- und CIS-Gruppe, ergibt sich

nach Anwendung des Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen, obwohl der Median der Läsionen im Kortex in beiden Gruppen null beträgt. Dies lässt sich damit erklären, dass die Hälfte aller Patienten beider Gruppen keine kortikalen Läsionen aufwies. Wertet man die Daten mittels des Mann-Whitney-U-Tests aus, der zudem die Rangreihen miteinander vergleicht, nehmen die ADEM-Patienten jedoch im Vergleich zu den CIS-Patienten höhere Ränge ein. Grundlage für den Mann-Whitney-U-Test sind die sogenannten Rangreihen. Für die ADEM- und CIS-Patienten, die zusammen aus 56 Patienten bestanden, wird für jeden Patienten ein Rang vergeben. Der Patient mit der geringsten Anzahl der Läsionen steht auf Rang eins, der Patient mit der größten Anzahl der Läsionen auf Rang 56. So ergibt sich, dass beispielsweise auf Rang eins ein ADEM-Patient steht, auf Rang zwei ein CIS-Patient usw. Die Ränge, die den einzelnen Gruppen zugeteilt wurden, werden summiert, sodass für die jeweiligen Gruppen eine Rangsumme entsteht. Nach dieser Auswertungsstrategie ergibt sich, dass CIS-Patienten im Vergleich zu den ADEM-Patienten eine signifikant höhere Anzahl von Läsionen im Corpus callosum zeigen und die ADEM-Patienten eine signifikant höhere Anzahl von Läsionen in der tiefen grauen Substanz und im Kortex. Das Ergebnis beim Vergleich der beiden initialen ADEM- und CIS-Gruppen zwischen der Lokalisation „Kortex“ ist zwar rechnerisch signifikant, diese Signifikanz ist jedoch kritisch zu betrachten. Mehr als die Hälfte der ADEM- als auch der CIS-Patienten haben keine Läsion im Kortex. Sind jedoch Läsionen kortikal zu finden, dann zeigt sich bei den ADEM-Patienten eine höhere Anzahl an Läsionen als bei den CIS-Patienten. Dadurch entsteht trotz gleichen Medians dennoch eine Signifikanz. Die Arbeit von Callen et al. zeigt, dass in der initialen MRT-Untersuchung von MS- und ADEM-Patienten MS-Patienten im Vergleich zu ADEM-Patienten vermehrt Läsionen periventrikulär aufweisen. Ansonsten konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede ermittelt werden [64]. Der Unterschied der Ergebnisse zwischen der Arbeit von Callen et al. und der vorliegenden Arbeit könnte dadurch zustande gekommen sein, dass in der Arbeit von Callen et al. die MRT-Bilder bereits mit der Kenntnis der endgültigen Diagnose ausgewertet worden sind. So differenzieren Callen et al. nicht zwischen Patienten mit einer MS oder einer initialen ADEM, die im Verlauf eine MS entwickelt haben. Ebenso wenig werden CIS-Patienten berücksichtigt [64].

Als zweites wurde die Hauptfragestellung zusätzlich nach der Auswertungsstrategie nach Absoud et al. bearbeitet [68]. Dabei wurde eine Ordinalskala angelegt, anhand

derer die Läsionsanzahl in wenig Läsionen, in eine mittlere Anzahl an Läsionen und eine große Anzahl an Läsionen eingeteilt wurde. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test. Hierbei zeigte sich, dass CIS-Patienten im Vergleich zu ADEM-Patienten signifikant mehr Läsionen im Corpus callosum aufweisen. ADEM-Patienten zeigen signifikant mehr Läsionen kortikal. Im Unterschied dazu wies die Arbeit von Absoud et al. andere Signifikanzen bezüglich der Lokalisation der Läsionen auf. CIS-Patienten hatten signifikant mehr Läsionen periventrikulär, in der tiefen weißen Substanz und im Corpus callosum. ADEM-Patienten wiesen dazu signifikant mehr Läsionen in der tiefen grauen Substanz und im Kortex auf [68]. Es zeigt sich, dass sowohl in der Arbeit von Absoud et al. also auch in der vorliegenden Arbeit Läsionen im Kortex bei CIS-Patienten sehr selten sind. In beiden Arbeiten haben lediglich zwei CIS-Patienten (von insgesamt 36 CIS-Patienten in der vorliegenden Arbeit, von 41 bei Absoud et al.) Herde an dieser Lokalisation zu verzeichnen [68]. Dies lässt die Schlussfolgerung zu: Wenn in den initialen MRT-Bildern eine kortikale Läsion vorliegt, ist eine Erkrankung CIS sehr unwahrscheinlich, aber nicht auszuschließen.

Der Vergleich der drei Arbeiten wirft die Frage auf, ob die Läsionen in den verschiedenen Studien nach einem ähnlichen Prinzip den jeweiligen Lokalisationen zugeteilt wurden. Möglicherweise besteht die Schwierigkeit darin, die Läsionen eher periventrikulär, juxtacortical oder doch der tiefen weißen Substanz zuzuordnen. Bei grenzwertigen Lokalisationen oder sehr großen Läsionen wurden in der vorliegenden Arbeit diese Läsionen gegebenenfalls zwei Lokalisationen zugeteilt. Dies könnte unter anderem ein Grund sein, warum die verschiedenen Arbeiten nicht zu dem gleichen Ergebnis kommen. Callen et al. nahmen die gleiche Einteilung vor wie sie in der in der vorliegenden Arbeit angewandt wurde [64]. Absoud et al. haben die Läsionen unabhängig davon ob weitere Lokalisationen betroffen waren, nur einer Lokalisation zugeordnet [68].

An dieser Stelle muss ebenfalls erwähnt werden, dass die initiale Einteilung in eine ADEM und ein CIS sich in den erwähnten Arbeiten unterscheiden. In der Studie von Absoud et al. als auch in der von Callen et al. wird die Diagnosestellung anhand des Konsensus von 2007 von Krupp et al. ermittelt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Einteilung in ADEM- und CIS-Patienten auf der Basis des letzten Konsensuspapiers von 2013 vorgenommen [51, 58, 64, 68].

Einen weiteren Einfluss auf die Auswertung der Daten hat die Anzahl der untersuchten Patienten. In der vorliegenden Arbeit konnten lediglich 20 ADEM-Patienten eingeschlossen werden. 14 der 20 ADEM-Patienten hatten mindestens eine Läsion, die in der tiefen grauen Substanz lokalisiert war. Bei den CIS-Patienten waren es hingegen nur zwölf Patienten. Es konnte jedoch nur ein p-Wert von 0,007 (Signifikanz aufgrund der Bonferroni-Korrektur bei $p < 0,004$) ermittelt werden. Bei einer größeren Kohorte wären möglicherweise weitere Signifikanzen, gegebenenfalls in der tiefen grauen Substanz, aufgetreten. Bei Absoud et al., deren ADEM-Kohorte aus 40 Patienten bestand, konnte hingegen eine Signifikanz gegenüber der CIS-Patienten an dieser Lokalisation verzeichnet werden [68].

Die Erfassung der Läsionen im Bereich der perivaskulären Räume erwies sich als problematisch. Diese stellen sich, ebenso wie die demyelinisierenden Läsionen, in der T2-gewichteten Sequenz hyperintens dar. Die perivaskulären Räume, auch Virchow-Robin-Räume genannt, sind vor allem in den Basalganglien und in der hohen subkortikalen weißen Substanz als längliche Struktur zu finden. Um dieser Problematik entgegenzuwirken, wurde in der vorliegenden Arbeit die T1-gewichtete-Sequenz mitberücksichtigt. Dadurch konnten die perivaskulären Räume in der Regel von den demyelinisierenden Läsionen abgegrenzt werden, da sich diese in der T1-gewichteten Sequenz als hypointens darstellen. In den Arbeiten von Callen et al. und Absoud et al. ist diese Herangehensweise nicht beschrieben [64, 68]. Dies könnte ein Grund sein, dass die drei Arbeiten zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

In den publizierten Arbeiten, die die demyelinisierenden Läsionen des ZNS bei ADEM-, CIS- und MS-Patienten vergleichen, werden lediglich die Läsionen im Neurokranium beschrieben. Spinale Läsionen werden nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Arbeit als auch in der von Callen et al. konnten diese Lokalisationen nicht mit eingeschlossen werden, da nur wenige Patienten beim erstmaligen Auftreten von Symptomen eine MRT-Untersuchung des Rückenmarks erhalten haben [64]. Bei der Arbeit von Absoud et al. hingegen erhielten 20 von 41 CIS-Patienten und zwölf von 40 ADEM-Patienten eine spinale MRT-Untersuchung. Dabei konnten bei 65% der CIS-Patienten und bei 67% der ADEM-Patienten spinale Läsionen diagnostiziert werden [68]. Ein Vergleich dieser Ergebnisse ist aufgrund der niedrigen Fallzahl in der vorliegenden Arbeit nicht möglich.

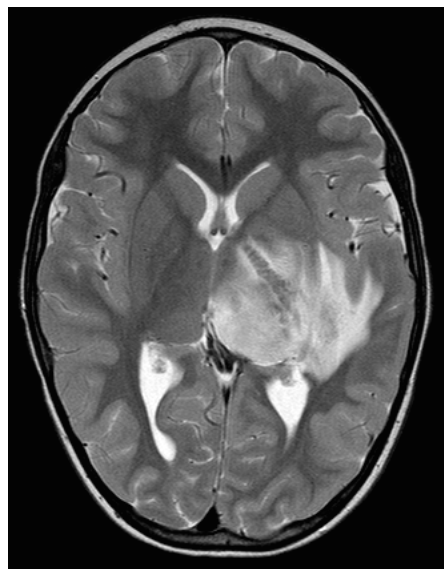
Der zweite Teil der Hauptfragestellung befasst sich mit der Gesamtläsionslast. Bei der Gesamtanzahl der Läsionen der initialen MRT-Bilder bestand in allen Arbeiten kein signifikanter Unterschied. Zu Beginn einer demyelinisierenden Erkrankung im Kindesalter kann die Gesamtzahl der Läsionen keinen Hinweis auf die unterschiedlichen Formen erbringen. Abschließend lässt sich hinsichtlich der Hauptfragestellung aussagen, dass weder die Lokalisation der demyelinisierenden Läsionen noch die Gesamtläsionslast in der initialen MRT als alleiniges Kriterium für die Diagnose einer ADEM oder eines CIS herangezogen werden können.

Um neben der Lokalisationen der Läsionen in der MRT weitere Möglichkeiten zur Diagnosestellung zu haben, wurde in den Nebenfragestellungen unter anderem die Läsionen bezüglich weiterer Kriterien charakterisiert und weitere Faktoren untersucht. Zunächst erfolgte ein Vergleich in der initialen CIS- und ADEM-Gruppe hinsichtlich der Größe der Läsionen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Hierbei wurden die Läsionen in ihrem größten Durchmesser ausgemessen. Dabei wurde in Anlehnung an die Studie von Callen et al. zwischen kleinen, mittleren und großen Läsionen unterschieden [64]. Die kleinen Läsionen wiesen einen Durchmesser von weniger als einem Zentimeter, die mittleren einen Durchmesser zwischen einem und zwei Zentimetern und die großen einen Durchmesser von mehr als zwei Zentimetern auf. In der vorliegenden Arbeit hatten die CIS-Patienten signifikant mehr kleine Läsionen als die ADEM-Patienten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den ADEM- und CIS-Patienten hinsichtlich der mittleren und großen Läsionen ermittelt werden. Ein Vergleich mit anderen Arbeiten kann nicht durchgeführt werden, da in diesen die Läsionslast der kleinen, mittleren und großen Läsionen nicht mittels einer Ordinalskala untersucht wurde, sondern, wie im Folgenden aufgeführt, nur hinsichtlich des Auftretens von großen Läsionen. Vergleicht man die ADEM- und CIS-Gruppe bezüglich des Auftretens von großen Läsionen, so stellt man einen signifikanten Unterschied zugunsten der ADEM-Patienten fest. 65% der ADEM-Patienten hatten eine große Läsion. Im Vergleich dazu konnte nur bei 19,4% der CIS-Patienten eine große Läsion nachgewiesen werden. Auch unterschiedliche Arbeiten zeigten das vermehrte Auftreten von großen Läsionen bei ADEM-Patienten [58, 65]. So konnten Tenenbaum et al. bei 27 von 84 ADEM-Patienten große Läsionen nachweisen (entspricht 32,1% der untersuchten Patienten) [65]. Absoud et al. konnten mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ mehr große Läsionen bei den ADEM-Patienten nachweisen als bei den CIS-Patienten [68]. In der vorliegenden

Arbeit konnte mithilfe der Ordinalskala und Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Tests der signifikante Unterschied bei der Ermittlung der Läsionslast der kleinen, mittleren und großen Läsionen nicht betont werden, da die kleinste Einteilung sowohl keine Läsion als auch eine Läsion umfasste. Mit dem Exakten Test nach Fisher wurde hingegen das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von großen Läsionen ausgewertet.

Die überwiegende Anzahl der großen Läsionen beider Patientengruppen wurde juxtakortikal gefunden. 47,7% aller großen Läsionen der CIS-Patienten und 36,1% der ADEM-Patienten waren in der juxtakortikalen Region. Dafür wiesen die ADEM-Patienten mit fast 33% der großen Läsionen einen höheren Anteil im Kortex auf (CIS: 14,3%). Auffallend war zudem, dass bei den CIS-Patienten keine große Läsion in der tiefen grauen Substanz lokalisiert war. Bei den ADEM-Patienten hingegen waren 8,7% der großen Läsionen in der tiefen grauen Substanz zu finden. Bei einem sieben Jahre alten Jungen zeigte sich eine ausgedehnte Läsion von 5,8 cm, die sich in der tiefen grauen Substanz, in der periventrikulären und juxtakortikalen weißen Substanz befand (**Abbildung 10**). In der Literatur wird ebenfalls von großen Läsionen diesen Ausmaßes in der tiefen grauen Substanz berichtet [65].

Abbildung 10: MRT-Bild in T2-gewichteter Sequenz. siebenjähriger ADEM-Patient mit einer großen Läsion innerhalb des Thalamus und den Basalganglien mit Infiltration der periventrikulären und juxtakortikalen weißen Substanz.



Die Ergebnisse der Studien, die sich mit dem Auftreten von Läsionen unterschiedlicher Größe befassen, sind nur eingeschränkt miteinander zu vergleichen.

Die Größe der Läsionen wird in allen bekannten Studien und in der vorliegenden Arbeit bestimmt, in dem der größte Durchmesser der Läsion ausgemessen wird. Mit dieser Methode werden unterschiedlich konfigurierte Läsionen mit einer unterschiedlichen Größe ausgemessen. Schmale längliche Läsionen können so mit einem größeren Durchmesser als runde Läsionen erhalten, obwohl das Volumen der beiden Läsionen möglicherweise gleich groß ist. Um die Ergebnisse der Studien untereinander vergleichbar zu machen, sollte bei zukünftigen Untersuchungen das Volumen der Läsionen gemessen werden. Nebenbei könnte hiermit zudem der genaue Anteil des Hirngewebes bestimmt werden, der von einer Demyelinisierung betroffen ist.

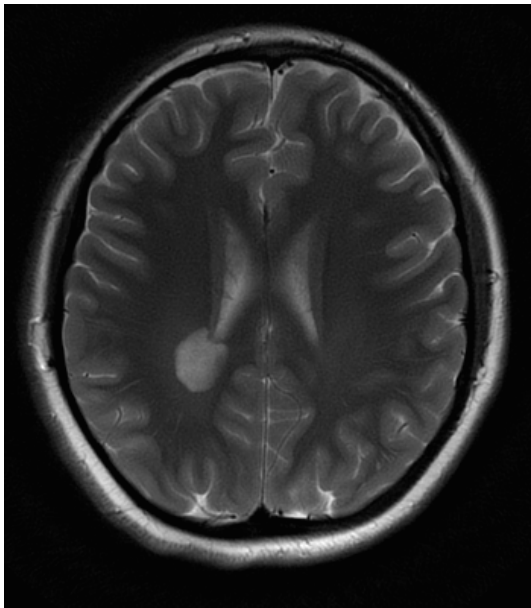
In der MRT lässt die KM-Aufnahme einzelner Läsionen eine vermehrte Durchlässigkeit der BHS und damit ein akut inflammatorisches Ereignis vermuten. In histopathologischen Untersuchungen konnte bei MS-Patienten eine Korrelation zwischen der KM-Anreicherung und entzündlichen Zellinfiltraten nachgewiesen werden [82]. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass beide Patientengruppen KM-aufnehmende Läsionen aufwiesen. Die CIS-Patienten hatten jedoch mit 62,9% signifikant mehr KM-aufnehmende Läsionen als die ADEM-Patienten mit 26,1%. Die IPMSSG berichtet in ihrem Konsensus-Bericht, dass 14 - 30% der ADEM-Patienten eine oder mehr KM-aufnehmende Läsionen haben, was mit der Kohorte der vorliegenden Untersuchung übereinstimmt. Absoud et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, bei dem 28% der ADEM-Patienten und 48% der CIS-Patienten KM-aufnehmende Läsionen aufwiesen. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant [68]. Rossi beschreibt, dass die Läsionen der ADEM-Patienten nur selten KM aufnehmen. Wenn es zu einer KM-Aufnahme käme, wären häufig die Mehrheit der Läsionen simultan daran beteiligt [74]. In der vorliegenden Arbeit kam es in den Studiengruppen weder bei den ADEM- noch bei den CIS-Patienten zu einer KM-Aufnahme aller Läsionen.

Anders als die KM-aufnehmenden Läsionen, die eher auf ein akut entzündliches Ereignis schließen lassen, treten die sogenannten *black holes* sowohl bei akuten als auch bei chronischen Krankheitsphasen auf. *Black holes* sind definiert als Läsionen, die

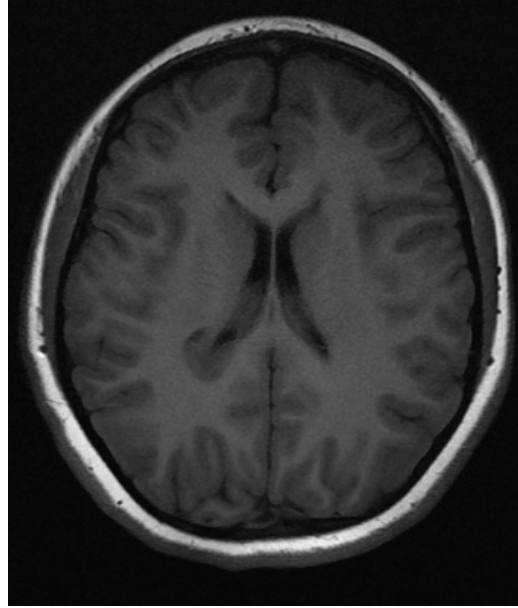
in der T1-gewichteten Sequenz ein hypointenses Signal, in der T2-gewichteten Sequenz ein hyperintenses Signal zeigen (**Abbildung 11**).

Abbildung 11: MRT-Bild einer 13-jährigen CIS-Patientin mit einer periventrikulären Läsion a: T2-gewichtete Sequenz, b: *black hole* in T1-gewichteter Sequenz.

a)



b)



Ein sogenanntes akutes *black hole* wird durch die Kontrastmittelaufnahme der hypointensen Läsion definiert. Die Definition des chronischen *black hole* ist uneinheitlich. Einige Autoren beschreiben ein *black hole* als chronisch, wenn die Läsion kein Kontrastmittel aufnimmt. Andere Autoren betrachten chronische *black holes* als Hypointensitäten, die länger als sechs Monate nach erstmaligen Auftreten persistieren [50].

Beim Vergleich der Kohorten in dieser Arbeit konnte keine Signifikanz hinsichtlich des Auftretens von *black holes* ausgemacht werden. 5,7% der initialen CIS-Patienten und 4,8% der initialen ADEM-Patienten wiesen in der MRT *black holes* auf.

Eine Einteilung in akute und chronische *black holes* wurde hingegen nicht vorgenommen. In der Arbeit von Absoud et al. konnte bei den CIS-Patienten signifikant mehr *black holes* vermerkt werden [68]. Auch die MS-Patienten aus der Studie von

Callen et al. und Verhey et al. hatten in den initialen MRT-Bildern eher *black holes* als die ADEM-Kohorte [64, 83].

Eine weitere Untersuchung, die zur Unterscheidung von CIS-Patienten und ADEM-Patienten beitragen sollte, ist die Liquordiagnostik. Vor allem in der Diagnostik von MS-Patienten stellen die OKB einen wichtigen Parameter dar. Bei Kindern und Jugendlichen mit einer MS sind in bis zu 92% der Fälle OKB nachweisbar [59]. In der vorliegenden Arbeit konnten in 78% der CIS-Patienten und in 27% der ADEM-Patienten beim ersten Auftreten von Symptomen OKB im Liquor cerebrospinalis gefunden werden. Dies stellt einen signifikanten Unterschied im Nachweis der OKB dar ($p=0,001$), der auch von Absoud et al. nachgewiesen werden konnte [68]. In der vorliegenden Arbeit hatten 27% der ADEM-Patienten initial OKB, in der Studie von Pohl et al. 19% [54]. In weiteren Studien konnten bei 0 - 10% der ADEM-Patienten OKB nachgewiesen werden [67-69]. Somit kann beim Nachweis von OKB eine ADEM nicht vollständig ausgeschlossen werden, die Wahrscheinlichkeit, an einer ADEM erkrankt zu sein, ist jedoch gering. Die Anzahl an Leukozyten und die Proteinkonzentration zeigten in den Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied. In der Studie von Absoud et al. hatten die ADEM-Patienten signifikant häufiger eine Lymphozytose als die CIS-Patienten. Hinsichtlich der Proteine gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen [68].

Neben den Liquorbefunden wurden die klinischen Initialsymptome der CIS- und ADEM-Patienten analysiert. Die Symptome können sowohl bei dem CIS als auch bei der ADEM sehr vielfältig sein, da unterschiedliche Regionen des Hirn- sowie Rückenmarkgewebes von Läsionen bzw. einer Demyelinisierung betroffen sein können. In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass die initialen CIS-Patienten signifikant häufiger zu Hypästhesien (33% vs 0%, $p=0,005$) und Sehstörungen (58% vs 15%, $p=0,002$) neigen als die ADEM-Patienten. ADEM-Patienten hatten im Vergleich zu den CIS-Patienten signifikant häufiger Fieber (3% vs 50%, $p<0,001$). Hinsichtlich der Sensorik (33% vs 5%) und des Fiebers (15% vs 58%) zeigten Tantsis et al. ähnliche Ergebnisse auf [69].

In der vorliegenden Arbeit waren die häufigsten Symptome bei den CIS-Patienten Sehstörungen (66,6%), cerebelläre Dysfunktionen (41,7%) und Kopfschmerzen (41,7%). Dabei hatten von den Patienten mit Sehstörungen 19,4% eine Neuritis nervi

optici. Patienten mit einer ADEM zeigten am häufigsten ein Hirnstammsymptom (55%), gefolgt von Fieber (50%) und Kopfschmerzen (50%). Auch bei Pohl et al. konnten bei ca. 44% der CIS-Patienten zerebelläre Symptome vermerkt werden. Mit ca. 36% waren die visuellen Symptome jedoch geringer als in der CIS-Kohorte der vorliegenden Arbeit. Bei den ADEM-Patienten waren die häufigsten Symptome zerebelläre Dysfunktionen (ca. 50%), Pyramidenbahnzeichen (36%) und Hirnstammsymptome (36%) [54].

Bei sechs von 20 (entspricht 30%) ADEM-Patienten konnte ein vorausgegangener Infekt beobachtet werden. Die Anzahl der ADEM-Patienten mit einem vorangegangenen Infekt wird in der Literatur mit 70-93% der Fälle deutlich höher beschrieben [65, 66, 70]. Der niedrige Prozentsatz in der vorliegenden Studie kann unter anderem daher rühren, dass die Patienten von unterschiedlichen Ärzten untersucht wurden, die gegebenenfalls in der Anamnese diesen Aspekt nicht berücksichtigt beziehungsweise nicht in den Unterlagen notiert haben. Möglicherweise wurden in den vorangegangenen Studien die Patienten hinsichtlich einer Infektion gewissenhafter befragt. Dies weist auf die Problematik einer retrospektiven klinischen Studie hin, in der eine einheitliche Befragung der Patienten nicht gewährleistet werden kann.

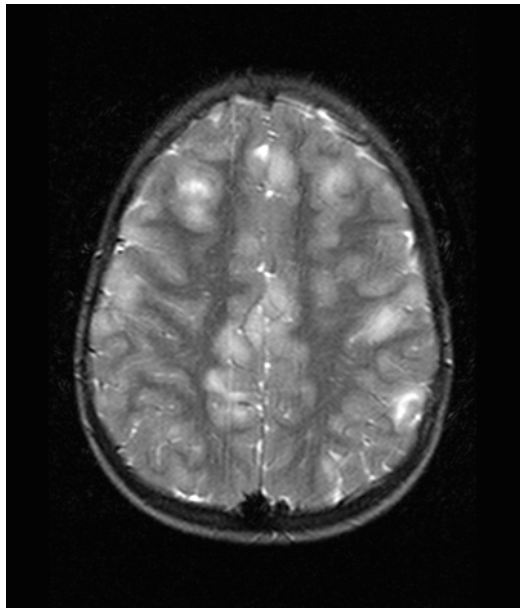
Neben dem Vergleich zwischen den initialen ADEM- und CIS-Kohorten wurde in dieser Arbeit zudem der Verlauf beziehungsweise die endgültige Diagnose CIS, MS und ADEM gestellt. Daraus konnten vier verschiedene Gruppen abgeleitet werden, welche die initiale Diagnose und die endgültige Diagnose miteinander verbinden. Diese Einteilung von Kohorten wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Hierbei ergab sich eine CIS-MS-Gruppe, bei der die Patienten zu Beginn ein CIS aufwiesen und im Verlauf eine MS entwickelten. Daneben gab es noch eine CIS-CIS-, eine ADEM-ADEM- und ADEM-MS-Kohorte. Der Vorteil dieser Aufteilung ist, dass sowohl die initiale Diagnose als auch die endgültige Diagnose in der Auswertung berücksichtigt werden. Diese Auswertung kann dann gegebenenfalls Hinweise geben, in welche Richtung sich die initiale Erkrankung entwickeln wird. In dieser Arbeit konnten jedoch aufgrund der kleinen Kohorte sowohl bei der CIS-CIS Kohorte (vier Patienten) als auch bei der ADEM-MS-Kohorte (fünf Patienten) keine aussagekräftigen Ergebnisse erzielt werden. So konnten bei dem Vergleich zwischen CIS-MS und CIS-CIS und zwischen ADEM-MS und ADEM-ADEM keine Unterschiede nachgewiesen werden. Im Vergleich von den CIS-MS- und ADEM-MS-Gruppen wies die ADEM-MS-Kohorte signifikant mehr

Läsionen in der tiefen grauen Substanz und im Kortex auf. Alle fünf Patienten der ADEM-MS-Gruppe hatten in den initialen MRT-Bildern in der tiefen grauen Substanz mindestens eine Läsion.

Aus der vorliegenden Studie lässt sich jedoch nicht schlussfolgern, dass ADEM-Patienten mit Läsionen in der tiefen grauen Substanz eher eine MS entwickeln. Wie an der Hauptfragestellung ersichtlich, hatten 14 der 20 Patienten in der initialen ADEM-Gruppe Läsionen in der tiefen grauen Substanz. Somit haben neun der 15 ADEM-ADEM-Patienten ebenfalls dort Läsionen aufgewiesen, aber keine MS entwickelt. Dies lässt sich auch in dem Vergleich von der ADEM-ADEM- und der ADEM-MS-Gruppe wiedererkennen.

Auch ein Vergleich zwischen der CIS-MS-Kohorte und der ADEM-ADEM-Kohorte ist interessant. Hierbei zeigten die CIS-MS-Patienten in den initialen MRT-Bildern signifikant mehr Läsionen im Corpus callosum und in der tiefen weißen Substanz, wohingegen die ADEM-ADEM-Patienten mehr Läsionen im Kortex entwickelten. Von den 15 ADEM-ADEM-Patienten hatte lediglich einer eine Läsion im Corpus callosum. In der Hauptfragestellung beim Vergleich der initialen CIS- und ADEM-Patienten wiesen nur drei ADEM-Patienten im Corpus callosum Läsionen auf. Zwei dieser ADEM-Patienten entwickelten im Verlauf eine MS. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass beim Vorliegen einer Läsion im Corpus callosum in den initialen MRT-Bildern die Entwicklung einer MS eher wahrscheinlich ist. Hinsichtlich des Kortex können solche Schlussfolgerungen nicht gezogen werden. Von den insgesamt neun initialen ADEM-Patienten, die eine Läsion im Kortex hatten, blieb es bei sechs Patienten in der endgültigen Diagnose bei einer ADEM, drei haben eine MS entwickelt. Besonders auffallend waren in der vorliegenden Arbeit zwei ADEM-ADEM-Patienten, die sehr viele Läsionen im Kortex aufgewiesen haben (**Abbildung 12**).

Abbildung 12: MRT-Bild in T2-gewichteter Sequenz. Fünfjähriger ADEM-ADEM-Patient mit vielen kortikalen und subkortikalen Läsionen.



Abschließend lässt sich sagen, dass eine Differenzierung nach dem ersten klinischen Ereignis zwischen einem CIS, einer MS und einer ADEM hinsichtlich der MRT-Bilder sehr schwierig ist. Es zeigen sich zwar Signifikanzen, die jedoch nur als eine Tendenz angesehen werden können. In Zusammenschau aller Befunde einschließlich der Klinik und Liquorbefunde könnte gegebenenfalls diese Tendenz weiter bekräftigt beziehungsweise ein klinischer Verlauf eher vorausgesagt werden.

Jedoch ist zu betonen, dass beim ersten Auftreten der Symptome keine der Diagnosen mit Sicherheit gestellt werden kann. Eine Abschätzung, in welche Richtung sich die initialen Ereignisse entwickeln, ob zu einer ADEM, einem CIS oder einer MS, wird zudem dadurch erschwert, dass auch aus einer ADEM sich noch eine MS entwickeln kann - in der vorliegenden Studie immerhin in 25% der Fälle. Auch nach dieser Studie bleibt die Problematik bestehen, ADEM und MS in der Primärdiagnostik zu diagnostizieren und zuverlässig zu unterscheiden. Gegebenenfalls könnten Studien mit einer größeren Fallzahl weitere Einblicke gewähren oder die Berechnung der Volumina der Läsionen zu einer weiteren Charakterisierung der Erkrankungen über die Läsionen beitragen. Auch neue MRT-Sequenzen wie z.B. die suszeptibilitätsgewichtete

Bildgebung, welche in Studie von Kelly et al. als ein unterstützendes Element bei der Differenzierung dargestellt wurde, tragen zu einer Unterscheidung bei [84].

6. Literaturverzeichnis

1. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand*, 1979.60. 189-92
2. Pearce JM. Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 2005.54. 49-53
3. Rindfleisch E, *Histologisches Detail zu der grauen Degeneration von Gehirn und Rückenmark. (Zugleich ein Beitrag zu der Lehre von der Entstehung und Verwandlung der Zelle.)*. 1863. 474-483
4. Adams RD and Kubik CS. The morbid anatomy of the demyelinating disease. *Am J Med*, 1952.12. 510-46
5. Besser R and Krämer G, *Multiple Sklerose: Antworten auf die häufigsten Fragen*. Georg Thime Verlag. 2006. 14
6. Frohman EM, Racke MK and Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*, 2006.354. 942-55
7. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M and Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2000.343. 938-52
8. Martin R, McFarland HF and McFarlin DE. Immunological aspects of demyelinating diseases. *Annu Rev Immunol*, 1992.10. 153-87
9. Wucherpfennig KW and Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*, 1995.80. 695-705
10. Furtado GC, Marcondes MC, Latkowski JA, Tsai J, Wensky A and Lafaille JJ. Swift entry of myelin-specific T lymphocytes into the central nervous system in spontaneous autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2008.181. 4648-55
11. Wingerchuk DM and Lucchinetti CF. Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2007.20. 343-50
12. Markovic-Plese S and McFarland HF. Immunopathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2001.1. 257-62
13. Nuyts A, Lee W, Bashir-Dar R, Berneman Z and Cools N. Dendritic cells in multiple sclerosis: key players in the immunopathogenesis, key players for new cellular immunotherapies? *Mult Scler*, 2013.19. 995-1002

14. Chastain EM, Duncan DS, Rodgers JM and Miller SD. The role of antigen presenting cells in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*, 2011.1812. 265-74
15. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, Iivanainen M, Morgan P and Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol*, 1998.43. 465-71
16. Begolka WS and Miller SD. Cytokines as intrinsic and exogenous regulators of pathogenesis in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Res Immunol*, 1998.149. 771-81; discussion 843-4, 855-60
17. Stuve O, Cepok S, Elias B, Saleh A, Hartung HP, Hemmer B and Kieseier BC. Clinical stabilization and effective B-lymphocyte depletion in the cerebrospinal fluid and peripheral blood of a patient with fulminant relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 2005.62. 1620-3
18. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M and Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*, 2000.47. 707-17
19. Bruck W, Porada P, Poser S, Rieckmann P, Hanefeld F, Kretschmar HA and Lassmann H. Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*, 1995.38. 788-96
20. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, Hashimoto SA, Warren S, Hader W, Murray TJ, Seland TP, Metz L, Bell R, Duquette P, Gray T, Nelson R, Weinshenkar B, Brunt D and Ebers GC. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol*, 1993.33. 281-5
21. Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, Sadovnick AD, Kremenchutzky M, Mandalfino P, Wingerchuk DM, Baskerville J and Rice GP. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 8: familial multiple sclerosis. *Brain*, 2000.123 (Pt 3). 641-9
22. Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe JW, Miller DH and Compston DA. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology*, 1994.44. 11-5
23. Petersen G, Wirrmann R, Arndt V, Göppfarth D and - Bundesversicherungsamt B. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Der Nervenarzt*, 2014.85. 990-998

24. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *J Neurovirol*, 2000.6 Suppl 2. 134-40
25. Gale CR and Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*, 1995.47. 425-48
26. Disanto G, Pakpoor J, Morahan JM, Hall C, Meier UC, Giovannoni G and Ramagopalan SV. Epstein-Barr virus, latitude and multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2013.19. 362-5
27. Poser S, Wikstrom J and Bauer HJ. Clinical data and the identification of special forms of multiple sclerosis in 1271 cases studied with a standardized documentation system. *J Neurol Sci*, 1979.40. 159-68
28. Ghaffar O and Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry*, 2007.20. 278-85
29. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi MMX and De Sa J. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 1997.120 (Pt 6). 1085-96
30. Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW and Willmon TL. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1965.122. 552-68
31. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY and Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001.50. 121-7
32. Lublin FD and Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 1996.46. 907-11
33. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J and Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*, 1989.112 (Pt 6). 1419-28

34. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, Debouverie M, Brochet B, Lebrun-Frenay C, Pelletier J, Moreau T, Lubetzki C, Vermersch P, Roullet E, Magy L, Tardieu M, Suissa S and Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*, 2007.356. 2603-13
35. Awad A, Hemmer B, Hartung HP, Kieseier B, Bennett JL and Stuve O. Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2010.219. 1-7
36. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH and Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, 1983.13. 227-31
37. Link H and Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*, 2006.180. 17-28
38. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, Fredrikson S, Gallo P, Grimaldi LM, Gronning M, Keir G, Lamers K, Link H, Magalhaes A, Massaro AR, Öhman S, Reiber H, Rönnebeck L, Schlupe M, Schuller E, Sindic CJM, Thompson EJ, Trojano M and Wurster U. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994.57. 897-902
39. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, Ohman S, Racke MK, Sharief M, Sindic CJ, Sellebjerg F and Tourtellotte WW. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*, 2005.62. 865-70
40. Reiber H, Ungefehr S and Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 1998.4. 111-7
41. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG and Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 2005.58. 840-6
42. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM and Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet*, 1981.2. 1063-6

43. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S and Lechner H. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, 1988.38. 1822-5
44. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Losseff N and Valk J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 1997.120 (Pt 11). 2059-69
45. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ, Low MD, Brandeys V, Robertson WD and Li DKB. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*, 1988.38. 180-5
46. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, Borrás C, Grive E, Capellades J and Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000.21. 702-6
47. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B and Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011.69. 292-302
48. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA and Guttmann CR. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology*, 2003.60. 640-6
49. Goodkin DE, Rudick RA and Ross JS. The use of brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 1994.51. 505-16
50. Sahraian MA, Radue EW, Haller S and Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand*, 2010.122. 1-8
51. Krupp LB, Banwell B and Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*, 2007.68. S7-12
52. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y and Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*, 2007.6. 887-902

53. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, Arnold DL, Magalhaes S, Wambera K, Connolly MB, Yager J, Mah JK, Shah N, Sebire G, Meaney B, Dilenge ME, Lortie A, Whiting S, Doja A, Levin S, MacDonald EA, Meek D, Wood E, Lowry N, Buckley D, Yim C, Awuku M, Guimond C, Cooper P, Grand'Maison F, Baird JB, Bhan V and Bar-Or A. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology*, 2009.72. 232-9
54. Pohl D, Hennemuth I, von Kries R and Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr*, 2007.166. 405-12
55. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M and Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009.66. 54-9
56. Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gartner J and Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol*, 2014.21. 441-6
57. Bigi S and Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Journal of child neurology*, 2012.27. 1378-83
58. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S and Wassmer E. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 2013.19. 1261-7
59. Pohl D, Rostasy K, Reiber H and Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology*, 2004.63. 1966-7
60. Chabas D, Ness J, Belman A, Yeh EA, Kuntz N, Gorman MP, Strober JB, De Kouchkovsky I, McCulloch C, Chitnis T, Rodriguez M, Weinstock-Guttman B, Krupp LB and Waubant E. Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset. *Neurology*, 2010.74. 399-405
61. Lee CG, Lee B, Lee J and Lee M. The natural course of clinically isolated syndrome in pediatric patients. *Brain Dev*, 2014.37. 432-8
62. Dale RC and Pillai SC. Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions. *Dev Med Child Neurol*, 2007.49. 887-93

63. Neuteboom RF, Boon M, Catsman Berrevoets CE, Vles JS, Gooskens RH, Stroink H, Vermeulen RJ, Rotteveel JJ, Ketelslegers IA, Peeters E, Poll-The BT, De Rijk-Van Andel JF, Verrips A and Hintzen RQ. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology*, 2008.71. 967-73
64. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Li DK, Lotze T, Stephens D and Banwell BL. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*, 2009.72. 968-73
65. Tenenbaum S, Chamoles N and Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*, 2002.59. 1224-31
66. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B and Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*, 2000.123 (Pt 12). 2407-22
67. Huppke P, Rostasy K, Karenfort M, Huppke B, Seidl R, Leiz S, Reindl M and Gartner J. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Mult Scler*, 2013.19. 941-6
68. Absoud M, Lim MJ, Chong WK, De Goede CG, Foster K, Gunny R, Hemingway C, Jardine PE, Kneen R, Likeman M, Nischal KK, Pike MG, Sibtain NA, Whitehouse WP, Cummins C and Wassmer E. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler*, 2013.19. 76-86
69. Tantsis EM, Prelog K, Brilot F and Dale RC. Risk of multiple sclerosis after a first demyelinating syndrome in an Australian Paediatric cohort: clinical, radiological features and application of the McDonald 2010 MRI criteria. *Mult Scler*, 2013.19. 1749-59
70. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *Journal of child neurology*, 2012.27. 1408-25
71. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B and Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology*, 2001.56. 1313-8
72. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J and Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*, 2007.68. S23-36

73. Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, Paulino AD, Quintela ER, Sawyer MH and Bradley JS. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J*, 2004.23. 756-64
74. Rossi A. Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clin N Am*, 2008.18. 149-61
75. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF and Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006.66. 1485-9
76. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC and Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 1999.53. 1107-14
77. Nakamura M, Misu T, Fujihara K, Miyazawa I, Nakashima I, Takahashi T, Watanabe S and Itoyama Y. Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2009.15. 695-700
78. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I and Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 2004.364. 2106-12
79. Jarius S and Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol*, 2010.6. 383-92
80. Tillema JM and McKeon A. The spectrum of neuromyelitis optica (NMO) in childhood. *Journal of child neurology*, 2012.27. 1437-47
81. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Lotze T, Li DK, Stephens D and Banwell BL. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, 2009.72. 961-7
82. Katz D, Taubenberger JK, Cannella B, McFarlin DE, Raine CS and McFarland HF. Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 1993.34. 661-9
83. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, Callen DJ, Sled JG, Narayanan S, Sadovnick AD, Bar-Or A, Arnold DL, Marrie RA, Banwell B and Canadian Pediatric Demyelinating Disease N. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet neurology*, 2011.10. 1065-73

84. Kelly JE, Mar S, D'Angelo G, Zhou G, Rajderkar D and Benzinger TL. Susceptibility-weighted imaging helps to discriminate pediatric multiple sclerosis from acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol*, 2015.52. 36-41

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verlaufsformen der MS.....	14
Abbildung 2:	MRT-Kriterien für räumliche Dissemination.....	19
Abbildung 3:	Diagnosegruppen.....	32
Abbildung 4:	axiales MRT-Bild in Höhe der Seitenventrikel und der Basalganglien mit repräsentativen Beispielen von den häufigsten Lokalisationen der Läsionen.....	36
Abbildung 5:	axiales MRT-Bild in T2-gewichteter Sequenz mit Darstellung einer diffusen Läsion.....	38
Abbildung 6:	Anzahl der großen, mittleren und kleinen Läsionen der CIS- und ADEM-Patienten.....	48
Abbildung 7:	Anzahl großer Läsionen der CIS- und ADEM-Patienten.....	49
Abbildung 8:	KM-Aufnahme der Läsionen der CIS- und ADEM-Patienten.....	51
Abbildung 9:	Symptome der initialen CIS- und ADEM-Patienten.....	52
Abbildung 10:	MRT-Bild in T2-gewichteter Sequenz eines siebenjährigen ADEM-Patient mit einer großen Läsion innerhalb des Thalamus und den Basalganglien mit Infiltration der periventrikulären und juxtakortikalen weißen Substanz.....	64
Abbildung 11:	MRT-Bild einer 13-jährigen CIS-Patientin mit einer periventrikulären Läsion.....	66
Abbildung 12:	MRT-Bild in T2-gewichteter Sequenz. Fünfjähriger ADEM-ADEM-Patient mit vielen kortikalen und subkortikalen Läsionen.....	70

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	McDonald-Kriterien (2010).....	25
Tabelle 2:	MRT-Gerätedaten.....	35
Tabelle 3:	Einteilung der Läsionsgrößen.....	37
Tabelle 4:	Einteilung nach Absoud et al. nach geringer, mittlerer und hoher Läsionslast.....	40
Tabelle 5:	Einteilung der Läsionslast nach Läsionsgröße.....	41
Tabelle 6:	Alter und Geschlecht der initialen ADEM- und CIS-Kohorte.....	45

Tabelle 7:	Erkrankungen der Kontrollpatienten.....	45
Tabelle 8:	Lokalisationsverteilung der initialen CIS- und ADEM-Patienten.....	46
Tabelle 9:	Lokalisationsverteilung sowie Anzahl der Läsionen der initialen CIS- und ADEM-Patienten anhand einer Ordinalskalierung.....	47
Tabelle 10:	Korrelation zwischen der Lokalisation und der Größe der Läsionen für CIS- und ADEM-Gruppe.....	50
Tabelle 11:	Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen der CIS-MS- und ADEM-ADEM-Gruppe.....	53
Tabelle 12:	Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen der CIS-MS- und ADEM-MS-Gruppe.....	54
Tabelle 13:	Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen der ADEM-ADEM- und der ADEM-MS-Gruppe.....	55
Tabelle 14:	Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen der CIS-MS- und der CIS-CIS-Gruppe.....	56
Tabelle 15:	Anzahl der Läsionen an den verschiedenen Lokalisationen der Gesamtkohorte und der Kontrollgruppe.....	57

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Almuth Willière geb. Schenkel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Stellenwert der Magnetresonanztomographie in der Differenzierung demyelinisierender Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Dr. med. Birgit Spors für die gute Betreuung und aufmunternden Worten bedanken. Zudem danke ich Frau Professor Dr. med. Brigitte Stöver für das kritische Lesen der Promotion und die wertvollen Ratschläge.

Ein besonderer Dank gebührt zudem Herrn Dr. med. Ulrich Seidel und Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz für die gute und hilfreiche Zusammenarbeit.

Zum Schluss möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die zum Gelingen der Dissertation auf ganz vielfältige Weise beigetragen haben.